SÉRIE A, N· 4464
N· D'ORDRE : 5312

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Marie-Françoise RUASSE-TOURÉ

PREMIÈRE THÈSE

Synthèse et étude de produits de condensation d'halogénoacétals sur l'acide gallique

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Concept d'ions pontés
Mise en évidence; application au cas de la solvolyse
des dérivés du norbornyle. Différentes conceptions

Soutenues le 14 MAI 1965 devant la Commission d'examen

MM. R. QUELET — Président

H. NORMANT
J. E. DUBOIS — Examinateurs

SÉRIE A, N° 4464
N° D'ORDRE : 5312

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Marie-Françoise RUASSE-TOURÉ

PREMIÈRE THÈSE

Synthèse et étude de produits de condensation d'halogénoacétals sur l'acide gallique

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Concept d'ions pontés
Mise en évidence; application au cas de la solvolyse
des dérivés du norbornyle. Différentes conceptions

Soutenues le devant la Commission d' examen

MM. R. QUELET Président

H. NORMANT
J. E. DUBOIS
} Examinateurs

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen.... M. ZAMANSKY

MM.	BRELOT	T Analyse supérieure
	PRENANT	T Anatomie et histologie comparée
	GRASSE	T Evolution des êtres organisés
	PREVOST	T Chimie Organique
	WYART	T Minéralo & Cristallo
	TEISSIER	T Zoologie
	MANGENOT	T Biologie végé. (Orsay)
	AUGER	T Physique quantique et relativité
	MONNIER	T Physiologie générale
	PIVETEAU	T Paléontologie
	ROCARD	T Physique ENS
	CARTAN	T Mathématiques ENS
	LAFFITTE N.	T Chimie générale
	COULOMB	T Physique du globe
Mlle	COUSIN	T Biologie animale SPCN
	CHRETIEN	T Chimie minérale
	BOCQUET	T Zoologie
	KASTLER	T Physique ENS
	EPHRUSSI	T Génétique
	RIVIERE	T Géologie SPCN & Sédiment (Orsay)
	GAUTHERET	T Biologie végétale PCB
	LUCAS R.	T Recherches Physiques
	TOHMAS A	T Biologie cellulaire
	ARNULF	T Optique appliquée
	MORAND	T Physique enseignement
	SOLEILLET	T Physique PCB
	PORTIER	T Mécanique exp. des fluides
	DRACH	T Zoologie
	QUENEY	T Météo & Dynamique atmos.
	GALLIEN	T Embryologie
	EICHORN	T Botanique
	DE CUGNAC	T Biologie végétale SPCN
Mlle	CAUCHOIS	T Chimie physique
	THELLIER	T Physique du globe
	L'HERITIER	T Biologie générale Orsay
	GRIVET	T Radioélectricité Orsay
	PONCIN	T Mécanique générale
	DU BREIL	T Arith. & Théorie des nombres
	QUELET	T Chimie organique
	GAGNIARD	T Géophysique appliquée
	CHAMPETIER	T Chimie macromoléculaire
	CUVILLIER	T Micropaléontologie
	JUNG	T Géologie
	TRILLAT	T Microscopie et diffraction électro.
	WIEMANN	T Chimie organ. & struc.
	JACQUINOT	T Spectroscopie et Physique céleste (Orsay)
	VASSY	T Physique de l'atmosphère
	DESTOUCHES	T Théorie physique
	AMIEL	T Chimie générale
	HOCART	T Minéralo. & Cristallo.
	MATHIEU J. P.	T Physique optique
	COUTEAUX	T Cytologie
	MAY	T Zoologie
	CHOQUET	T Théorie des fonctions et topologie
	FELDMANN	T Biologie végétale marine
	GUINIER	T Physique des solides (Orsay)
	JOST	T Physiologie comparée
	FORTET	T Calcul des probabilités et Phys. Mathém.
	SCHWARTZ	T Calcul diff. & Intégral
	CHOUARD	T Physiologie végétale
	MALAVARD	T Aviation. (Tech. Aéron.)
	NORMANT	T Synthèse organique
	BENARD	T Chimie minérale
	BUVAT	T Botanique ENS
	DUGUE	T Statistique mathématiques
	SOULAIRAC	T Psychophysiologie
	ULRICH	T Physiologie Vég. Appl.
	MARECHAL	T Optique théor. & appl.
	KIRRMANN	T Théories chimiques
	CHADEFAUD	T Botanique
Mlle	LE BRETON	T Physiol. de la nutrition
	LELONG	T Application de l'analyse à la géométrie
	DEVILLIERS	T Anatomie & Histo.compar
	EHRESMANN	T Topologie algébrique
	FRANCON	T Physique SPCN
	GLANGEAUD	T Géographie phys. & géol.
	GODEMENT	T Mathématiques MGP
	PISOT	T Technique math. de la phys.
	ROCH	T Géologie
	SCHATZMANN	T Astrophysique
	TERMIER	T Géologie générale
	ZAMANSKY	T Mathématiques générales
	LENNUIER	T Physique MGP
	RIZET	T Génétique Orsay
	ROUTHIER	T Géologie appliquée
Mme	TONNELAT	T Physique théorique
	DIXMIER	T Mathématiques MPC
	SOUCHAY	T Chimie générale
	AIGRAIN	T Electrotechnique générale
	BRUSSET	T Chimie systématique
	LEVY M.	T Physique théorique des hautes énergies (Orsay)
Mme	CHAIX	T Chimie biologique
Mme	HUREL PY	T Biologie végétale PCB
	PANNETIER	T Chimie générale
	BRUN	T Mécanique des fluides I
	LEDERER	T Chimie biologique (Orsay)
Mme	DUBREIL	T Mathématiques (Agrég.)
Mme	LELONG	T Mathématiques II ENS
	BELLAIR	T Géologie SPCN
	COTTE	T Physique électricité
	DUBOIS J. E.	T Chimie organique
	LAMOTTE	T Zoologie ENS
	MICHEL A.	T Chimie minérale Orsay
	OLMER	T Energétique générale
	ROUAULT	T Electricité (Orsay)
	GAUTHIER	T Mécanique appliquée
	BARCHEWITZ	T Chimie physique
	BROSSEL	T Physique atomique
	BUSER	T Physiologie comparée
	CAMUS	T Physiologie végétale
	CASTAING	T Physique II Thermo (Orsay)
	CURIEN	T Minéralo. & cristal.
	MOYSE	T Physiologie végétale (Orsay)
Mme	CHARNIAUX-COTTON	T Evolution des êtres organisés
	POSSOMPES	T Zoologie
	PULLMANN	T Chimie quantique
	TEILLAC	T Physique Nucl. & radioactivité (Orsay)
	TONNELAT	T Biol. Physico-chim.(Orsay)
	VILLE	T Econométrie
	WILLEMART	T Chimie PCB
	DODE	T Chimie (Orsay)
	FREYMANN	T Recherches physiques
	GUINOCHET	T Biologie végétale SPCN (Orsay)
	ROLLET	T Chimie minérale
Mlle	JOSIEN	T Chimie SPCN
	CHEVALLEY	T Géométrie algéb. et théorie des groupes
	ARNOULT	T Electronique Orsay
	CHAPELLE	T Physique I (Orsay)
	DELANGE	T Mathématiques I (Orsay)
	DENY	T Mathématiques générales (Orsay)
	GERMAIN	T Mécanique théorique des fluides
	LUCAS	T Géologie
	ALLARD	T Chimie physique
	BERTHELOT	T Physique des particules fondamentales (Orsay)
	BRICARD	T Météor. et physique de l'atmosphère
Mme	ALBE FESSARD	T Psycho-physio
	FRIEDEL	T Physique des solides (Orsay)
	JULIA M.	T Etudes des moléculaires complexes
	LENDER	T Biologie animale SPCN (Orsay)
	MAGAT	T Physico chimie des radioéléments
Mlle	QUINTIN	T Electrochimie
	MONOD	T Chimie du métabolisme
	BENOIT	T Physio. animale (Orsay)
	DE POSSEL	T Analyse numérique
	CHARLOT	T Chimie analytique
	LEMEE	T Ecologie végétale (Orsay)
	GUERIN	T Chimie MPC (Orsay)
	CHATELET	T Chimie PCB
	JEAN	T Physio. nucléaire (Orsay)
	MATTLER	T Physique SPCN
	BERGERARD	T Zoologie (Orsay)
	BERTEIN	T Electronique (Orsay)
	BOUSSIERES	T Radiochimie
Mme	COUTURE	T Thermo. et méca. physique
	ELLEMBERGER	T Géologie des grandes régions du globe (Orsay)
	FRANC	T Biologie animale PCB
	SCHNELL	Botanique tropicale
	STLKOWSKI	T Physiologie végétale
	ACHER	T Chimie biologique
	BAUDOIN	T Biologie animale PCB
	BEAUMONT	Biologie animale SPCN
	BLAMONT	Géophysique ionosphère
	BOUREAU	T Botanique
	CURIE D.	Physique MGP
	DURAND DELGA	T Géologie
	FREON	T Chimie organique (Orsay)
	HELLER	T Physiologie végétale
	TORTRAT	T Calcul des probabilités
	CAILLEUX	T Géologie SPCN
	MAGNAN	Physique électricité
	DAUDEL	T Mécanique ondulatoire appli. à la Chimie Théor. & à la Phys. Nucléaire
Mlle	FOURCROY	Biologie végétale SPCN
Mme	CHOQUET BRUHAT	Mécanique analytique et méca. céleste
Mlle	VEIL	T Physiologie générale
	LWOFF	T Microbiologie
	SIESTRUNCK	T Méca. phys. & expérimentale
	LACOMBE	T Métallurgie des métaux nucléaires (Orsay)
	BROCHARD	T Physique PCB (Orsay)
	CABANNES	T Mécanique générale
	LESIEUR	T Math. I (Orsay)
	MAZET	T Méca. générale (Orsay)
	CAIRE	Géographie physique et géo dynamique
	COMOLET	Méca. des fluides
	CORABOEUF	T Physiologie animale (Orsay)
	DELLOUE	T Physique de l'atmosphère
	GORENFLOT	Botanique II (Orsay)
	HOUILLON	Biologie animale PCB
	JULLIEN J.	Chimie SPCN (Orsay)
	MALGRANGE	T Technique Math. de la physique (Orsay)
	OLIVIER	Antropologie
	NOZERAN	T Botanique II (Orsay)
	BLANC-LAPIERRE	T Physique ENS (Orsay)
	CHEVAUGEON	T Botanique (Orsay)
	KAHANE	T Mathématiques (Orsay)
	SAMUEL	T Mathématiques ENS féminines
	KOURGANOFF	T Astronomie (Orsay)
	THIRY	T Méca. céleste
	ABELES	Physique SPCN
	AMAT	T Physique PCB
	AUBOIN	T Géologie
Mme	BENOIT-GUEUTAL	T Physique nucléaire et radioactivité (Orsay)
	BOUGIS	Biologie marine Villefranche/mer
	BRUHAT	T Math. MPC
	BRUNN	T Géologie historique (Orsay)
	CHABBAL	T Physique MGP (Orsay)
	DEHEUVELS	T Math. propé
	D'ESPAGNAT	T Physique théorique (Orsay)
	FURON	T Géologie SPCN
Mme	GANS	T Génétique
	GENEVES	Biologie végétale PCB
	GUILBERT	Physique CUS Orléans
	HUPE	T Pétrographie
	HOLLANDE	T Biologie générale
	LIONS	T Analyse numérique
	MAITTE	T Chimie PCB
	MEYER	Physique propédeutique
	PANIGEL	Biologie générale
	RAVIER	Pétrographie
	ROSEAU	T Méca. théorique des fluides
	ROUBINE	Electronique
	SILBER	T Chimie PCB
	UEBERSFELD	T Electronique
	YVON	T Théories physiques
	HERVE	T Mathématiques
	NERON	T Math. MPC (Orsay)
Mme	PECKER WIMEL	T Astrophysique
	BALKANSKY	Physique MPC
	LE CORRE	T Electricité
	DELCROIX	T Physique théorique (Orsay)
	GOURDIN	Physique théorique des hautes énergies (Orsay)
	LEHMANN	T Phys. Exp. des hautes énergies
	NATAF	T Physique nucléaire et radioactivité (Orsay)
	ECHALIER	Biologie animale PCB
	BARRAUD	Physiologie cellulaire
	LIORET	Physiologie végétale (Orsay)
	DARS	Géologie structurale et Géologie appliquée
	CAMEFORT	T Botanique (agrégation)
	VICHNIEWSKY	T Mécanique industrielle
	BLAQUIERE	Electronique (Orsay)
	ARNOUS	T Physique théorique
	TATIBOUET	Chimie (CSU Orléans)
	MALLIAVIN	T Mathématiques propé. (Orsay)
	GAUDEMAR	Chimie propé.
	PEREZ Y JORBA	Physique Exp. des hautes énergies (Orsay)
	DAVID	T Chimie (agrégation Orsay)
	BROUSSE	T Mécanique théorique
	ROSCH	T Astronomie
	GUY	T Physique expérimentale
	LAZARD	Math. MPC
	MOREL P.	Physique MPC
	ARSAC	Programmation
	LEFEBVRE	Chimie MPC
	CHAPEVILLE	Biochimie
	BENOIT	Physique CPEM
	RIO	Chimie CPEM
	JAUZEIN	Géologie ENS
	PREVOST G.	BV CPEM
	FAVARD P.	BA CPEM
	VILKAS	Chimie CPEM
Mlle	FICINI	Chimie CPEM
	LEQUEUX	Astronomie
	COHEN TANNOUDJI	Physique MPC
	TAVERNIER	Physique CPEM
Mme	ROIZEN	Physique CPEM
	DURAND M.	BA SPCN
	PASCAUD	Physiologie
Mme	PETIT	BA CPEN
	BROUSSE	Géologie (Orsay)
	CAGNIAC	Physique agrégation (Orsay)
	LEBERRE	Zoologie (Orsay)
	SCHEFFER	Microbiologie (Orsay)
	de GENNES	Physique des solides (Orsay)
	RIOU	Physique nucléaires exp. (Orsay)
	CLAUSER	Chimie biologique (Orsay)
	CHEVALIER	Physiologie animale (Orsay)
	JANCOVICI	Physique atomique (Orsay)
	FALK-VAIRANT	Physique nucléaire (Orsay)
	FETIZON	Chimie propé. (Orsay)
	CERF	Mathématiques (Orsay)

Secrétaire général ... R. POULAIN

A MES PARENTS

A MON MARI

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534905_0059

Ce travail a été effectué au laboratoire de Chimie Organique II de la Faculté des Sciences de Paris sous la direction de M. le Professeur QUELET auquel je tiens à exprimer ma très profonde et très sincère reconnaissance pour avoir bien voulu m'accepter dans son équipe et diriger ces recherches. Qu'il trouve ici le témoignage de ma gratitude et de mon respectueux attachement.

Je remercie tout particulièrement M. H. NORMANT et M. J-E. DUBOIS, Professeurs à la Faculté des Sciences de Paris, de l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger ce travail.

Mes remerciements s'adressent aussi à M. A. HOREAU, Professeur au Collège de France, pour l'aide qu'il m'a apportée en me parrainant au C.N.R.S. et en me donnant l'appui de ses précieux conseils.

Je tiens à remercier également Mme C. BROQUET, Maître-Assistante à la Faculté des Sciences de Paris, pour les nombreux et profitables conseils qu'elle n'a cessé de me prodiguer au long de ce travail.

Je remercie aussi M. E. DORME, Chargé du Service de Microanalyse de la Faculté des Sciences de Paris, ainsi que Mmes I. TOZZI et J. CHASTANET pour la diligence et la rigueur qu'ils ont apportées à analyser mes produits.

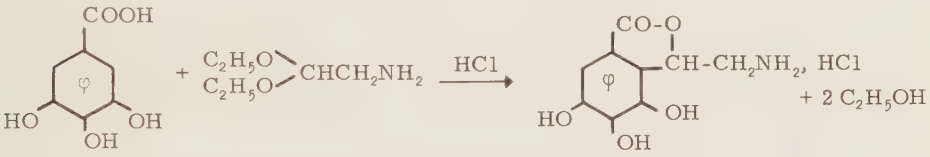
J'adresse mes remerciements à tous mes camarades pour l'atmosphère amicale dont ils m'ont entourée et le sympathique climat de travail qu'ils ont créé au laboratoire.

Ma gratitude va également au Centre National de la Recherche Scientifique grâce auquel ce travail a pu être effectué.

SYNTHÈSE ET ÉTUDE DES PRODUITS DE CONDENSATION DE L'ACIDE GALLIQUE SUR LES HALOGÉNOACÉTALS

INTRODUCTION

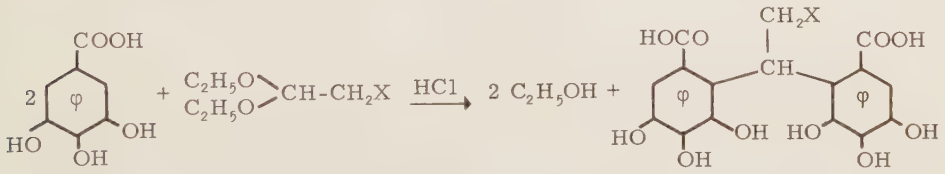
La condensation des acétals sur les phénols a été étudiée par Hinsberg (1). Suivant les conditions opératoires, on peut obtenir soit les gemdiaryl-éthanes, soit les aryléthanols correspondants. Il a montré, en particulier, que la condensation de l'acide gallique (acide trihydroxy-3-4-5 benzoïque) sur l'aminoacétal diéthylique, en présence d'acide chlorhydrique, fournit dans de bonnes conditions la lactone de l'acide (β -amino α -hydroxyéthyl) gallique :



Nous avons cherché à généraliser cette réaction en remplaçant l'amino-acétal par le chloracétal, le bromacétal et le dichloroacétal diéthyliques.

En opérant dans les conditions indiquées par Hinsberg, nous avons constaté que seul le dichloracétal se comporte comme l'aminoacétal et donne la lactone de l'acide (α -hydroxy β -β -dichloroéthyl) gallique.

Avec le chloracétal et le bromacétal, la condensation s'effectue avec deux molécules d'acide gallique pour donner les diaryl-1-1 halogéno-2 éthanes correspondants :

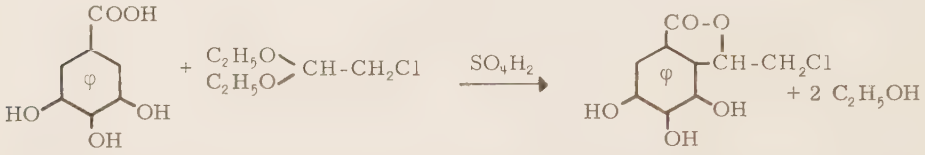


Au cours de l'étude effectuée, nous nous sommes efforcée d'améliorer les rendements des deux condensations envisagées et nous avons cherché à préciser la structure et les propriétés des produits obtenus.

(1) O. HINSBERG - Ber. chem. Ges. 1923, 56 p. 852.
" " " " 1927, 60 p. 1914.
" D.R.P. N° 360, 607-373, 286.

Les principaux résultats que nous avons obtenus peuvent se résumer de la façon suivante :

- Nous avons constaté qu'en remplaçant l'acide chlorhydrique par l'acide sulfurique dans la réaction d'Hinsberg, le comportement du chloracétal était modifié dans le sens voulu et il nous a été possible d'obtenir, dans de bonnes conditions, la lactone de l'acide (α -hydroxy β -chloroéthyl) gallique :



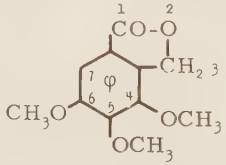
Avec le dichloracétal nous obtenons toujours la lactone de l'acide dichloroéthylolgallique, quel que soit l'agent de condensation utilisé.

- En étudiant les propriétés de ces divers composés, nous avons rencontré des difficultés dans les réactions de méthylation des fonctions phénoliques. Pour essayer d'obtenir plus facilement leurs dérivés méthylés, nous avons été amenée à étudier la condensation de l'éther triméthylique de l'acide gallique sur les acétals halogénés. Cette condensation s'effectue facilement dans le cas des éthers phénoliques simples. O. Hinsberg (1), Dreyfus (2), puis R. Quelet et Allard (3) et d'autres auteurs la réalisent avec l'aminoacétal ou le chloracétal en milieu acétique et sous l'action de l'acide sulfurique.

Avec le triéther méthylique de l'acide gallique, quelles que soient les conditions opératoires, tous nos essais se sont révélés négatifs.

- Enfin, la dernière partie de notre travail se rapporte au comportement de l'acide gallique et de ses éthers vis-à-vis des réactifs de chlorométhylation. Les essais effectués nous ont montré que l'acide gallique lui-même se comporte comme les phénols simples et il apparaît impossible d'éviter une résinification très importante des produits de condensation.

Cette résinification ne se produit plus avec l'acide triméthoxy-3-4-5 benzoïque mais on n'isole pas le dérivé monochlorométhylé car ce dernier perd HCl pour donner le triméthoxy-4-5-6 phtalide :



Ce composé,qui avait déjà été obtenu par King (4), présente d'intéressantes propriétés dont nous avons tiré profit pour préparer un certain nombre de produits nouveaux et en particulier le triméthoxy-3-4-5 diméthylol-1-2 benzène et le dialdéhyde qui en dérive par oxydation.

(2) DREYFUS - Bonn. 1933.

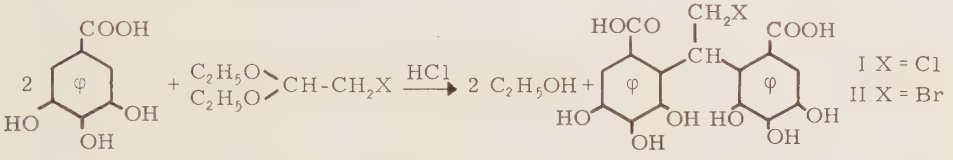
(3) R. QUELET et ALLARD - Bull. Soc. chim. 1940 (4) p. 215.

(4) KING - J. Chem. Soc. 1942, p. 726.

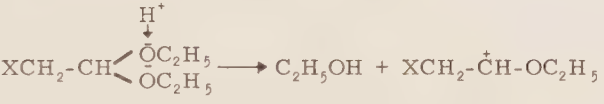
CHAPITRE I

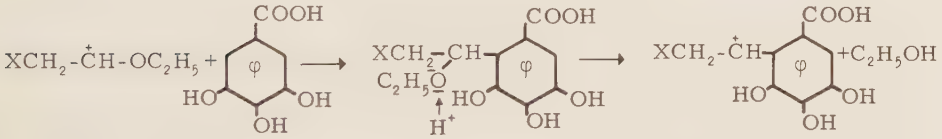
SYNTHÈSE ET ÉTUDE DES BIS α - α - (TRIHYDROXY -2-3-4, CARBOXY-6, PHÉNYL) β-HALOGÉNOÉTHANES

En présence d'acide chlorhydrique, l'acide gallique se condense sur les monohalogénoacétals diéthyliques en donnant les bis α-α-(trihydroxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-halogénoéthanes.



On peut supposer qu'en milieu acide, le carbocation $XCH_2-\overset{+}{C}H-OC_2H_5$ formé dans un premier stade réagit sur l'acide gallique en donnant $ArCH\begin{matrix}OC_2H_5\\CH_2X\end{matrix}$:





Le carbocation formé dans un deuxième stade évolue de manière différente suivant les cas. En effet, il peut réagir soit sur la fonction acide voisine, soit sur une seconde molécule d'acide gallique.

En présence d'acide chlorhydrique, l'attaque de ce carbocation se fait sur une seconde molécule d'acide gallique et fournit le diarylhalogénoéthane.

Avec l'aminoacétal, O. Hinsberg (1) obtient les gemdiarylaminoéthanes en effectuant la condensation en présence d'acide chlorhydrique en tube scellé. Les mêmes conditions appliquées aux halogénoacétals ont conduit à des résines.

D'autre part, pour préparer l'acide (α-hydroxy β-aminoéthyl)-2 gallique, l'auteur opère en présence d'acide chlorhydrique au bain-marie. Dans notre cas, avec les monohalogénoacétals, même en excès, nous avons toujours obtenu les gemdiarylhalogénoéthanes, mais avec un faible rendement.

Le mode opératoire que nous avons finalement adopté et qui consiste à utiliser comme agent de condensation un mélange d'acide chlorhydrique et d'acide acétique, nous a permis de les obtenir avec un rendement de l'ordre de 60 %. L'acide gallique étant difficile à éliminer, nous avons utilisé une quantité d'halogénoacétal double de celle théoriquement nécessaire. La réaction est effectuée en agitant, à température ambiante, une suspension d'acide gallique dans le mélange hydroacétique d'acide chlorhydrique et d'halogénoacétal jusqu'à dissolution complète. Elle fournit le bis α-α-(trihydroxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-chloroéthane et son analogue β-bromé.

Les polyphénols étant des produits délicats à utiliser, nous avons cherché à bloquer les fonctions phénols sous forme d'éthers méthyliques.

Devant les difficultés rencontrées pour obtenir les bis α-α-(triméthoxy-2-3-4 carboxy-6 phényl) β-halogénoéthanes par méthylation des phénols correspondants, nous avons pensé condenser directement l'acide triméthoxy-3-4-5 benzoïque sur les halogénoacétals diéthyliques.

Mais quels que soient la température à laquelle est menée la réaction et l'agent de condensation utilisé, nous n'avons pu effectuer la condensation. A froid, à température ambiante, à chaud et même en tube scellé, en présence d'acide chlorhydrique ou d'acide sulfurique, tous nos essais se sont révélés négatifs.

Ces échecs répétés peuvent s'expliquer de la manière suivante : les positions libres sur l'acide gallique sont plus réactives que sur son éther triméthylique.

En effet, le groupement carboxy oriente en méta, les groupements hydroxy et méthoxy en ortho et para. Les deux effets sont opposés.

Dans le cas du phénol, le groupement hydroxy a une influence prépondérante et on peut réaliser la condensation.

Pour l'éther phénolique, l'influence des méthoxy n'est pas assez forte pour rendre la position suffisamment réactive.

Parmi les multiples transformations auxquelles peuvent se prêter ces diarylhalogénoéthanes phénoliques, nous nous sommes bornée à étudier les réactions de méthylation, de déshydrohalogénation et d'estérification.

I - MÉTHYLATION

Généralement les éthers méthyliques des phénols s'obtiennent par action du sulfate ou de l'iodure de méthyle sur le phénate alcalin correspondant.

La méthylation de l'acide gallique est décrite dans "Organic Synthesis" (5) : on dissout l'acide phénolique dans une solution aqueuse de soude ; on ajoute le sulfate de méthyle et on chauffe à ébullition le mélange pendant quelques heures.

(5) Org. Synth. - I p. 537.

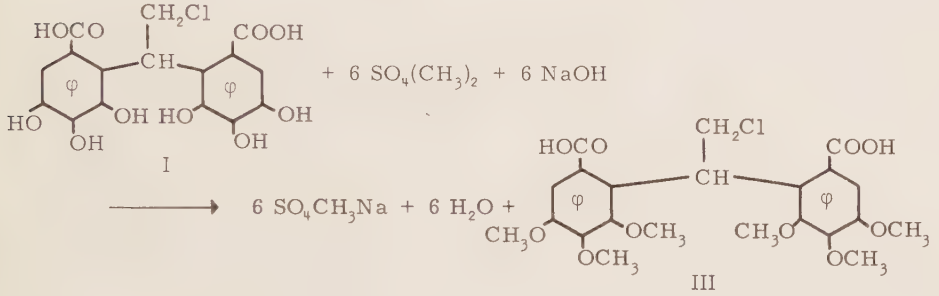
Cette méthode ne convient pas à nos produits halogénés qui, traités dans ces conditions, subissent d'abord une déshydrohalogénation brutale qui se traduit par une résinification pratiquement totale.

Nous avons alors opéré suivant une méthode préconisée par Willstatter et Parnas (6) qui consiste à ajouter goutte à goutte, une solution aqueuse de soude dans une solution méthanolique renfermant le phénol et le sulfate diméthylique. Dans notre cas particulier, nous avons utilisé des quantités équimoléculaires des différents réactifs.

Malgré ces précautions, nous avons obtenu des produits différents, selon que nous avons utilisé le dérivé chloré ou le dérivé bromé, et, dans chaque cas, selon les conditions expérimentales.

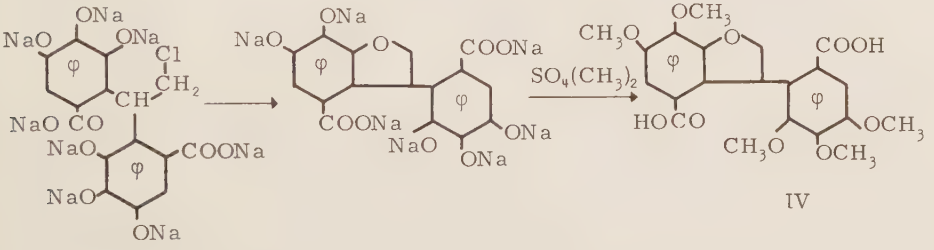
A - Méthylation du bis α-α(trihydroxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-chloroéthane (I).

- En effectuant la réaction aux environs de 0°, on obtient le produit attendu, c'est-à-dire le bis α -α -(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-chloroéthane (III), avec un rendement de 60 %.



- Si nous ne refroidissons pas le mélange réactionnel, la température s'élève jusqu'à 50° lors de l'addition de la soude et nous obtenons alors un produit non chloré qui ne donne pas les réactions de la double liaison et qui semble être le (triméthoxy-2'-3'-4', carboxy-6', phényl)-3 diméthoxy-6-7 carboxy-4 coumaranne (IV).

Nous pouvons expliquer la formation du noyau coumaranne par le schéma suivant :



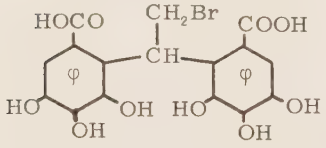
(6) WILLSTATTER et PARNAS - Ber. chem. Ges. 1907, *40*, p. 1410.

Il y a au cours de la réaction, départ d'une molécule de chlorure de sodium entre la chaîne halogénée et un groupement phénate entraînant la formation du cycle furannique.

Une cyclisation analogue a déjà été observée par Stoërmer et Kalhert (7), qui ont transformé l'orthohydroxy β-bromoéthyl benzène en dihydro-2-3 benzofuranne, en présence de soude.

B - Méthylation du bis α-α-(trihydroxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-bromo éthane (II).

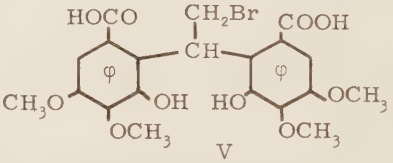
- Le brome étant beaucoup plus mobile que le chlore, pour éviter la débromhydratation, nous avons été obligée d'opérer à température plus basse (-5°). Dans ces conditions, nous avons obtenu le dérivé tétraméthylé ou bis α-α-(hydroxy-2, diméthoxy-3-4, carboxy-6, phényl) β-bromo éthane (V).



II

+ 4 $SO_4(CH_3)_2$ + 4 NaOH

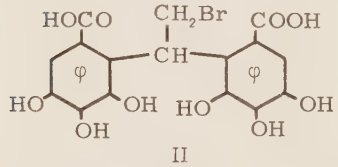
⟶ 4 SO_4CH_3Na + 4 H_2O +



V

La structure de ce produit est vérifiée plus loin par l'étude des produits de débromhydratation (p. 15).

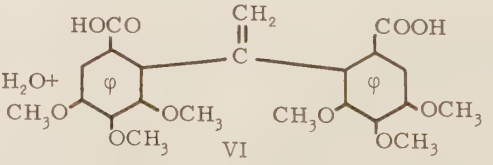
- Si l'addition de la soude se fait sans refroidir, nous aboutissons au bis α-α-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) éthylène (VI), qui correspond au départ d'une molécule d'hydracide.



II

+ 6 $SO_4(CH_3)_2$ + 7 NaOH

⟶ BrNa + 6 SO_4CH_3Na + 7 H_2O +



VI

Ce produit ne cristallise pas. Nous avons pu en déterminer la structure par oxydation en bis-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) cétone (VII).

(7) STOËRMER et KALHERT - Ber. chem. Ges. 1901, *31*, 1 810.

Nous l'avons obtenu par une autre voie à partir du produit de déchlorhydratation du gem bis (triméthoxy, carboxy, phényl) β -chloroéthane. (p. 15).

II - DÉSHYDROHALOGÉNATION

Si on soumet les composés phénoliques (I) et (II) à l'action d'une base, en vue de réaliser la déshydrohalogénation, il se produit une résinification, même sous l'action du carbonate de potassium en milieu alcoolique.

Nous avons donc opéré sur les éthers méthyliques. La déshydrohalogénation a été réalisée par deux méthodes différentes :

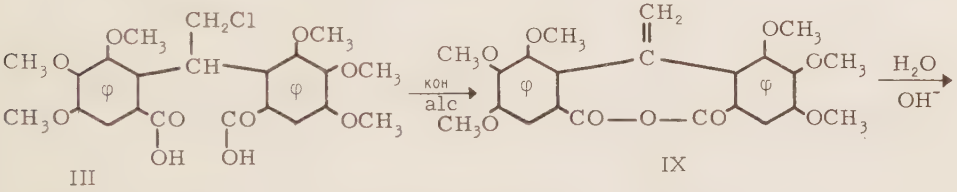
- d'une part, sous l'action des alcalis en solution alcoolique,

- d'autre part, sous l'action de la pyridine ou de ses dérivés qui provoquent généralement une transposition des substituants de la double liaison.

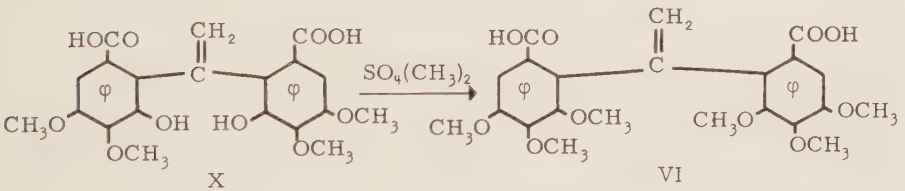
A - Déshydrohalogénation par les alcalis.

a) action sur l'éther hexaméthylique du bis α -α -(trihydroxy-2-3-4 , carboxy-6, phényl) β -chloroéthane (III).

La déchlorhydratation sous l'action de la potasse alcoolique se fait à ébullition par chauffage pendant trois heures. Elle entraîne une déshydratation interne conduisant à l'anhydride de l'acide correspondant, le bis α-α-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) éthylène (IX).



III IX



X VI

L'hydrolyse à la soude diluée à 10 % provoque une déméthylation partielle avec formation du bis α-α-(diméthoxy-3-4, hydroxy-2, carboxy-6, phényl) éthylène (X).

Nous avons à nouveau méthylé ce produit pour obtenir l'acide VI : bis α-α-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) éthylène.

L'oxydation de l'anhydride par le mélange acéto-chromique s'accompagne d'une décarboxylation partielle. En effet, le monoacide obtenu : (triméthoxy-2-3-4, phényl) (triméthoxy-2'-3'-4', carboxy-6', phényl) cétone (XII), don-

ne avec la dinitro-2-4 phénylhydrazine, le dérivé caractéristique de la fonction cétone, sous la forme du sel d'hydrazinium (XIII).

b) action sur l'éther tétraméthylique du bis α-α-(trihydroxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-bromo éthane (V).

Sous l'action de la potasse alcoolique, le bis α-α-(hydroxy-2, diméthoxy-3-4, carboxy-6, phényl) β-bromo éthane (V) donne bien le bis α-α-(hydroxy-2, diméthoxy-3-4, carboxy-6, phényl) éthylène (X) déjà préparé par hydrolyse de l'anhydride de l'acide bis α-α-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) éthylène (IX), provenant de la déchlorhydratation du bis α-α-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-chloroéthane.

B - Action de la collidine.

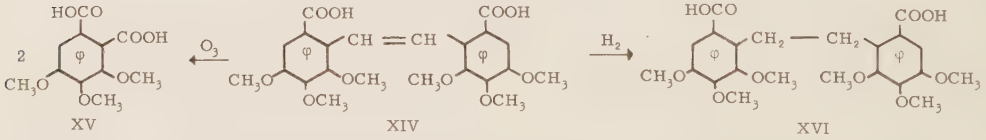
La pyridine n'ayant donné aucun résultat, aussi bien sur le bis α-α-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-chloroéthane (III) que sur le bis α-α-(hydroxy-2, diméthoxy-3-4, carboxy-6, phényl) β-bromoéthane (V) nous avons employé la collidine (triméthyl-2-4-6 pyridine), de point d'ébullition plus élevé.

a) action sur le bis α-α-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-chloroéthane (III).

La déchlorhydratation s'accompagne d'une transposition suivant le schéma :

Par départ de l'halogène, il y a formation d'un carbocation primaire qui se transforme en secondaire plus stable par migration d'un radical phényl. La stabilisation s'effectue par élimination d'un proton et formation d'une double liaison.

En traitant le bis α-α-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-chloroéthane (III) par la collidine à l'ébullition, nous avons bien obtenu le bis α-β-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) éthylène (XIV) dont la structure a pu être mise en évidence par ozonolyse.



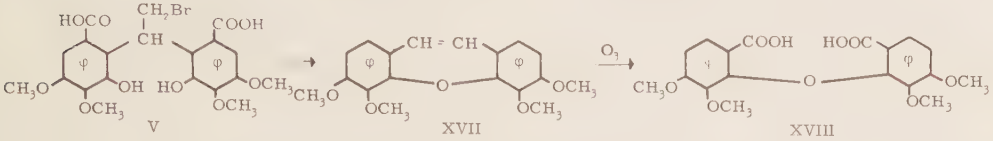
L'acide formé : le triméthoxy-3-4-5, dicarboxy-1-2 benzène (XV), F 176°, a déjà été obtenu par Alimchandani et Meldrum (8), par synthèse, à partir de l'acide triméthylgallique.

D'autre part, le bis α-β-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) éthylène a été hydrogéné en bis α-β-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) éthane (XVI).

(8) ALIMCHANDANI et MELDRUM - J. Chem. Soc. 1920, *117* p. 964.

b) action sur le bis α-α-(hydroxy-2, diméthoxy-3-4, carboxy-6, phényl) β-bromoéthane.

La débromhydratation sous l'action de la collidine à ébullition a provoqué, en plus de la transposition décrite précédemment, une déshydratation interne entre les fonctions phénols et une décarboxylation complète.

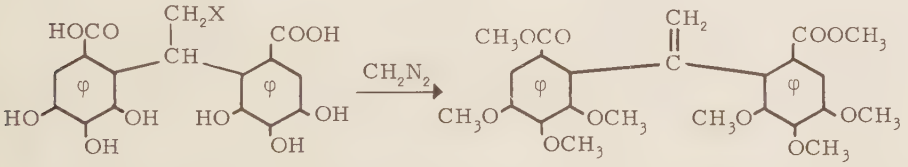


Nous avons ainsi obtenu le tétraméthoxy-3-4-6-7 dibenzo (b-f) oxépinne (XVII) dont la structure a été mise en évidence par l'ozonolyse qui a conduit à l'oxyde de diméthoxy-2-3 carboxy-6, phényle (XVIII).

III - ESTÉRIFICATION

Les fonctions acides des dérivés phénoliques I et II, pas plus que celles de leurs éthers méthyliques III et V, n'ont pu être estérifiées par action directe des alcools en présence d'acide sulfurique ou chlorhydrique.

Seul le diazométhane permet l'estérification de ces fonctions mais il provoque en plus une déshydrohalogénation de la molécule.



L'alcalinité de la solution éthérée de diazométhane suffit pour attaquer la fonction halogénée.

On peut rapprocher ce phénomène de résultats déjà obtenus.

En effet, par action de la potasse alcoolique, le bis α-α-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-chloroéthane III avait conduit au dérivé éthylénique sous forme d'anhydride. Et l'action de la collidine sur le bis α-α-(hydroxy-2, diméthoxy-3-4, carboxy-6, phényl) β-bromoéthane avait entraîné une décarboxylation totale.

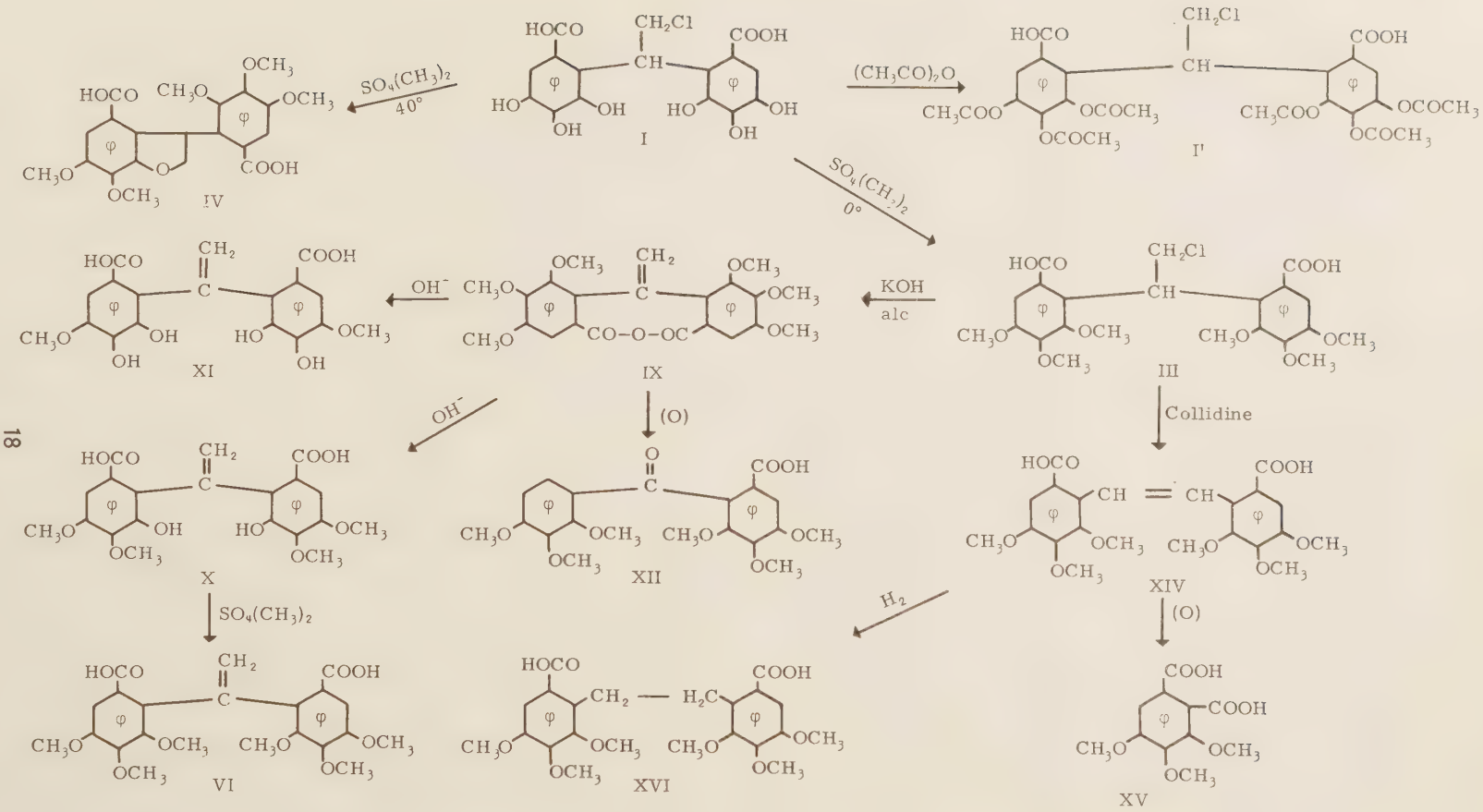


Tableau A - TRANSFORMATIONS EFFECTUÉES A PARTIR DU BIS α-α-[TRIHYDROXY-2-3-4 CARBOXY-6 PHÉNYL] β-CHLOROÉTHANE.

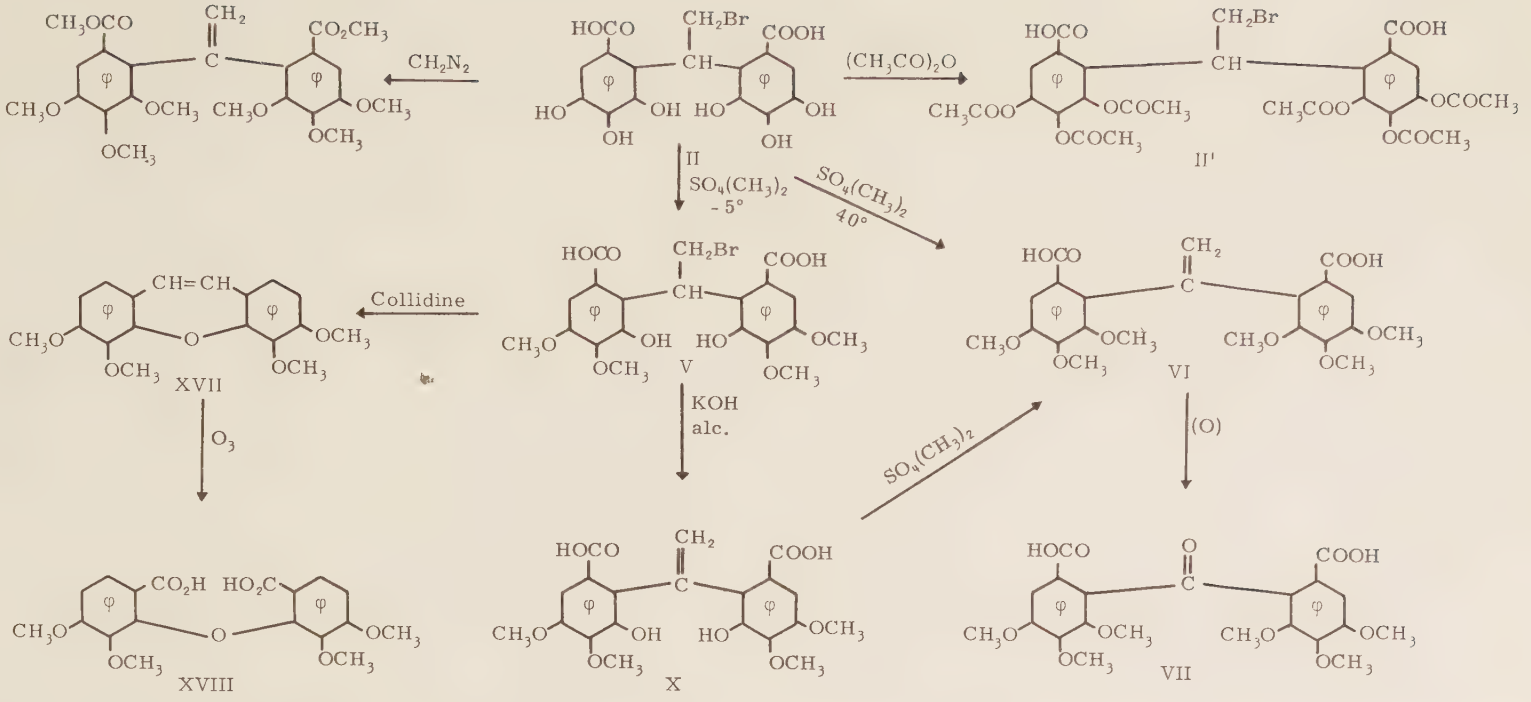


Tableau B - TRANSFORMATIONS EFFECTUÉES A PARTIR DU BIS α-α-[TRIHYDROXY-2-3-4 CARBOXY-6 PHÉNYL] β- BROMOÉTHANE

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I - PRÉPARATION DU BIS α-α-(TRIHYDROXY-2-3-4, CARBOXY-6, PHÉNYL) β-CHLORO ÉTHANE (I)

On ajoute 100 gr (0,65 mole) de chloroacétal à un mélange de 121 gr (0,71 mole) d'acide gallique, 1750 cc d'acide acétique, 575 cc d'acide chlorhydrique concentré et 175 cc d'eau.

On agite vigoureusement le tout à température ambiante. Peu à peu l'acide gallique se dissout. Au bout de 72 heures, la solution est limpide et on considère alors la réaction comme terminée.

On élimine les acides par distillation sous vide. Le résidu, un solide blanc, est recristallisé dans l'eau. (Rendement 60 %). Le bis α-α-(trihydroxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-chloro éthane (I) fond à 218°. Il est soluble dans l'alcool, l'acétone, l'éther, dans l'eau et dans l'acide acétique à chaud. Il est insoluble dans le benzène, le chloroforme, le tétrachlorure et l'éther de pétrole.

Analyse : $C_{16}H_{13}O_{10}Cl$, H_2O M = 418,7 Calc. % : C 47,10, H 3,64, Cl 8,48, – Tr : C 47,31, H 3,87, Cl 8,11.

II - ACÉTYLATION DE (I)

On chauffe à reflux pendant deux heures, 4 gr (0,01 mole) de (I) dans 40 cc d'anhydride acétique. La solution est versée dans l'eau glacée, puis chauffée jusqu'à destruction complète de l'anhydride acétique.

Un produit visqueux précipite et cristallise peu à peu. Après recristallisation dans l'alcool, le bis α-α-(triacétoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-chloro éthane (I'), fond à 123°.

Analyse : $C_{28}H_{25}O_{16}Cl$ M = 652,9 Calc. % : C 51,50, H 3,86, – Tr : C 51,03, H 3,93.

III - METHYLATION DU BIS α-α-(TRIHYDROXY-2-3-4, CARBOXY-6, PHÉNYL) β-CHLORO ÉTHANE

A - Obtention du (triméthoxy-2'-3'-4', carboxy-6', phényl)-3, diméthoxy-6-7, carboxy-4 coumaranne (IV).

On ajoute 44 gr (34 cc, 0,35 mole) de sulfate de méthyle à une solution de 20 gr (0,05 mole) de bis α-α-(trihydroxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-chloro éthane (I) dans 100 cc de méthanol. Puis on fait tomber goutte à goutte dans le mélange 17 gr (0,42 mole) de soude dissous dans 100 cc d'eau. L'ensemble s'échauffe et on règle la vitesse de l'addition de manière à ne pas dépasser 50°.

Lorsque toute la soude est ajoutée, on laisse revenir le mélange à température ambiante. On verse le tout dans 700 cc d'eau glacée ; on neutralise à l'acide sulfurique dilué et on extrait à l'éther. La solution éthérée est séchée sur sulfate de soude. Après élimination de l'éther, on obtient un produit brun très visqueux qui ne cristallise pas. On le purifie par chromatographie sur colonne d'alumine, en prenant l'éther comme éluant.

Après avoir chassé l'éther, on obtient un produit toujours visqueux qui cristallise par addition d'alcool. Recristallisé dans l'alcool, le (triméthoxy-2'-3'-4', carboxy-6', phényl)-3, carboxy-4, diméthoxy-6-7 coumaranne (IV) fond à 87°. Rendement 50 %.

Analyse : $C_{21}H_{22}O_{10}$ M = 434,3 Calc.% : C 58,11, H 5,11, -Tr: C 58,31, H 5,69.

B - Obtention du bis α-α-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-chloro éthane (III).

On refroidit à 0°, une solution de 20 gr (0,05 mole) de bis α-α-(trihydroxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-chloro éthane (I) dans 100 cc de méthanol et 44 gr (34 cc, 0,35 mole) de sulfate de méthyle. Puis on ajoute goutte à goutte 17 gr (0,42 mole) de soude dans 100 cc d'eau, en maintenant la température à 0°. Lorsque l'addition est terminée, on laisse revenir le mélange à température ambiante.

La suite des opérations est alors la même que dans le cas précédent. Par chromatographie, on obtient des aiguilles blanches de bis α-α-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-chloro éthane (III), recristallisables dans l'alcool aqueux. F = 162° ; rendement : 65 %.

Analyse : $C_{22}H_{25}O_{10}Cl$ M = 484,9 Calc.% : C 54,49, H 5,20, -Tr : C 54,28, H 4,93.

IV - PRÉPARATION DU BIS α-α-(TRIMÉTHOXY-2-3-4, CARBOXY-6, PHÉNYL) ÉTHYLÈNE (IX)

On incorpore 3,5 gr (0,007 mole) de bis α-α-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-chloro éthane (III), à une solution de 15 gr (0,25 mole) de potasse dans 50 cc d'alcool. On chauffe à reflux pendant trois heures.

On verse le mélange dans l'eau , on acidifie à l'acide sulfurique dilué et on extrait à l'éther. On distille l'éther. Le résidu solide est recristallisé dans l'alcool. L'acide bis α-α-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) éthylène (IX), est obtenu sous forme d'anhydride. F = 192°.

Analyse : $C_{22}H_{22}O_9$ M = 430,4 Calc.% : C 61,39, H 5,16, —Tr : C 61,29, H 5,78.

V - HYDROLYSE DU BIS α-α-(TRIMÉTHOXY-2-3-4, CARBOXY-6, PHÉNYL) ÉTHYLÈNE (IX), obtenu sous forme d'anhydride.

On chauffe l'anhydride, pendant quatre heures, dans une solution aqueuse de soude à 10 %. Le produit se dissout peu à peu ; à la fin de la réaction, la solution est devenue limpide.

Après refroidissement, on acidifie et le bis α-α-(diméthoxy-3-4, hydroxy-2, carboxy-6, phényl) éthylène (X) précipite. Le produit a subi une déméthylation partielle. Recristallisé dans l'eau, il fond à 169°.

Analyse : $C_{20}H_{20}O_{10}$, H_2O M = 438,3 Calc.% : C 54,79, H 5,06, - Tr : C 55,02, H 5,34.

Si on opère en solution alcaline plus concentrée, on obtient le bis α-α-(méthoxy-4, dihydroxy-2-3, carboxy-6, phényl) éthylène (XI). F = 173°.

Analyse : $C_{18}H_{16}O_{10}$ M = 392,3 Calc.% : C 55,11, H 4,11, – Tr : C 54,86, H 5,19.

VI - OXYDATION DE L'ANHYDRIDE DU BIS α-α-(TRIMÉTHOXY-2-3-4, CARBOXY-6, PHÉNYL) ÉTHYLÈNE (IX)

On dissout 6 gr (0,014 mole) d'anhydride dans 80 cc d'acide acétique. On y ajoute 8 gr (0,027 mole) de bichromate de potassium. Et on chauffe à reflux pendant trois heures. Très rapidement, la solution passe de l'orange au vert. On verse dans un grand excès d'eau et on extrait à l'éther. Cette solution éthérée est ensuite lavée à l'eau, séchée et distillée.

Les cristaux jaunâtres de (triméthoxy-2-3-4, phényl) (triméthoxy-2'-3'-4', carboxy-6', phényl) cétone (XII) sont recristallisés dans l'éther de pétrole 70° - 100°. F = 188°.

Analyse : $C_{20}H_{22}O_9$ M = 406,4 Calc.% : C 59,10, H 5,46, – Tr : C 59,31, H 5,45.

Par action de la dinitro-2-4, phénylhydrazine, nous avons obtenu le sel d'hydrazinium de la dinitro-2-4, phénylhydrazone acide (XIII). F = 212°.

Analyse : $C_{32}H_{32}O_{16}N_8$ M = 784,4 Calc.% : N 14,29, — Tr : N 14,93.

VII - PRÉPARATION DU BIS α-β-(TRIMÉTHOXY-2-3-4, CARBOXY-6, PHÉNYL) ÉTHYLÈNE (XIV)

On chauffe à reflux pendant deux heures et demie, une solution de 4 gr (0,008 mole) de bis α-α-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-chloro éthane (III) dans 60 cc de collidine.

Au cours du refroidissement, de belles aiguilles de chlorhydrate de collidine précipitent. Le précipité est filtré et lavé à l'éther. On verse le filtrat dans un mélange d'acide chlorhydrique à 50 % et de glace. On extrait à l'éther trois fois. On réunit les solutions éthérées que l'on lave d'abord à l'acide chlorhydrique dilué, puis à l'eau, pour éliminer toutes traces de collidine. L'éther distillé, on obtient des cristaux solubles dans les solvants organiques usuels. Le produit a été purifié par chromatographie sur colonne d'alumine ; éluant : éther. F = 137°.

Le bis α-β-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) éthylène (XIV) décolore instantanément une solution chloroformique de brome.

Analyse : $C_{22}H_{24}O_{10}$ M = 448,4 Calc. % : C 58,93, H 5,40, — Tr : C 59,06, H 5,01.

VIII - OZONOLYSE DU BIS α-β-(TRIMÉTHOXY-2-3-4, CARBOXY-6, PHÉNYL) ÉTHYLÈNE (XIV)

Elle se fait dans l'acide acétique à 0°. On fait passer un courant d'ozone pendant une heure. On verse ensuite dans l'eau glacée pour détruire l'ozonide formé et on extrait à l'éther. La solution éthérée est séchée et distillée. On obtient des cristaux que l'on recristallise dans l'eau. F = 176°.

Ces cristaux ont été identifiés avec le dicarboxy-1-2, triméthoxy-3-4-5, benzène (XV) déjà préparé par Alimchandani et Meldrum (7). F = 175°.

Analyse : $C_{11}H_{12}O_7$ M = 256,2 Calc. % : C 51,56, H 4,73, - Tr : C 52,19, H 4,69.

IX - HYDROGÉNATION DU BIS α-β-(TRIMÉTHOXY-2-3-4, CARBOXY-6, PHENYL) ÉTHYLÈNE (XIV)

1 gr (0,002 mole) en solution alcoolique à température ambiante en présence de Nickel de Raney et de traces de soude, absorbe 50 cm^3 (0,002 mole) d'hydrogène.

On acidifie par l'acide sulfurique dilué. On élimine sous vide l'alcool. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine ; éluant : éther.

On obtient ainsi des cristaux de bis α-β-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) éthane (XVI). F = 110°.

X - PRÉPARATION DU BIS α-α-(TRIHYDROXY-2-3-4, CARBOXY-6, PHÉNYL) β-BROMO ÉTHANE (II)

On met dans un ballon 87 gr (0,51 mole) d'acide gallique, 1 500 cc d'acide acétique, 500 cc d'acide chlorhydrique et 155 cc d'eau. On y ajoute 114 gr (0,58 mole) de bromacétal, préparé suivant la méthode de Freundler et Ledru (8).

On agite vigoureusement à température ambiante. Au bout de 72 heures environ, lorsque la solution est limpide, on distille le mélange sous vide.

(8) FREUNDLER et LEDRU - C.R. Acad. Sci. (1905) *140* p. 794.

On récupère une masse blanche que l'on dissout dans l'eau bouillante. Au cours du refroidissement, le bis α-α-(trihydroxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-bromo éthane (II) précipite sous forme de cristaux qui fondent à 224°. Rendement 60 %.

Analyse : $C_{16}H_{13}O_{10}Br$, H_2O M = 463,2 Calc. % : C 41,48, H 3,27, Tr : C 41,85, H 2,90.

XI-ACÉTYLATION DU BIS α-α-(TRIHYDROXY-2-3-4, CARBOXY-6, PHÉNYL) β-BROMO ÉTHANE (II)

On chauffe à reflux 2 gr (0,0042 mole) de substance à acétyler dans 20 cc d'anhydride acétique.

Le bis α-α-(triacétoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-bromo éthane (II') se présente sous forme d'aiguilles, (alcool aqueux). F = 150°.

Analyse : $C_{28}H_{25}O_{16}Br$, H_2O M = 715,4 Calc. % : C 47,67, H 3,81, Tr : C 47,46, H 3,66.

XII - MÉTHYLATION DU BIS α-α-(TRIHYDROXY-2-3-4, CARBOXY-6, PHÉNYL β-BROMO ÉTHANE (II)

1 -

a) obtention du bis α-α-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) éthylène (VI).

On dissout 27 gr (0,058 mole) de produit à méthyler dans 100 cc de méthanol. On y ajoute 107 gr (0,85 mole, 83 cc) de sulfate de méthyle. Puis on laisse tomber goutte à goutte une solution de 48 gr (1,2 mole) de soude dans 125 ml d'eau. La température ne doit pas dépasser 50°.

On verse dans un grand excès d'eau ; on acidifie et on extrait à l'éther. La solution éthérée distillée laisse un produit visqueux qui ne cristallise pas et qui se décompose par distillation sous vide même très poussé, (0,05 mm de Hg).

Le produit visqueux a été purifié par chromatographie sur colonne d'alumine ; éluant : éther. Rendement 25 %.

Analyse : $C_{22}H_{24}O_{10}$ M = 448,4 Calc. % : C 58,93, H 5,40, — Tr : C 58,86, H 5,78.

b) oxydation du bis α-α-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) éthylène (VI).

Elle a été réalisée par le mélange acéto-chromique dans les conditions déjà indiquées lors de l'oxydation du bis α-α-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) éthylène, sous forme d'anhydride (IX).

La cétone non isolée donne une dinitro-2-4, phénylhydrazone (VIII). F = 234°.

Analyse : $C_{27}H_{26}O_{14}N_4$ M = 630,5 Calc. % : C 51,45, H 4,16, N 8,89, Tr : C 52,30, H 4,75, N 8,64.

2 -

Obtention du bis α-α-(hydroxy-2, diméthoxy-3-4, carboxy-6, phényl) β-bromo éthane (V).

Les proportions sont les mêmes que dans la méthylation précédente, mais lors de l'addition de la soude, la température du mélange est maintenue entre -5° et 0°.

Le bis α-α-(hydroxy-2, diméthoxy-3-4, carboxy-6, phényl) β-bromo éthane (V) recristallisé dans l'eau et très peu d'alcool fond à 139°.

Analyse : $C_{20}H_{21}O_{10}Br$, H_2O M = 519,3 Calc. % : C 46,24, H 4,47, Br 15,40, — Tr : C 46,74, H 4,45, Br 15,39.

XIII - PRÉPARATION DU BIS α-α-(HYDROXY-2, DIMÉTHOXY-3-4, CARBOXY-6, PHÉNYL) ÉTHYLÈNE (X)

Les proportions restent les mêmes que pour la déchlorhydratation du bis α-α-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) β-chloro éthane (III). Le bis α-α-(hydroxy-2, diméthoxy-3-4, carboxy-6, phényl) éthylène (X) recristallisé dans l'eau, fond à 169°.

Il a déjà été obtenu par hydrolyse de l'anhydride du bis α-α-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) éthylène (IX).

Analyse : $C_{20}H_{20}O_{10}$, H_2O M = 438,3 Calc. % : C 54,79, H 5,06, — Tr : C 55,58, H 5,28.

XIV - MÉTHYLATION DU BIS α-α-(HYDROXY-2, DIMÉTHOXY-3-4, CARBOXY-6, PHÉNYL) ETHYLÈNE (X)

On dissout 2,5 gr (0,005 mole) de produit à méthyler dans une solution de 6 gr (0,15 mole) de soude dans 75 cc d'eau. On ajoute goutte à goutte 6,5 gr (0,05 mole, 5 cc) de sulfate de méthyle. On constate un léger échauffement. La température est montée à 30°. Puis on chauffe au bain-marie à 50° pendant deux heures. On verse ensuite dans l'eau. On acidifie à l'acide sulfurique dilué et on extrait à l'éther. On distille l'éther et on obtient des cristaux de bis α-α-(triméthoxy-2-3-4, carboxy-6, phényl) éthylène (VI) que l'on recristallise dans l'eau. F = 186°.

Analyse : $C_{22}H_{24}O_{10}$ M = 448,4 Calc. % : C 58,93, H 5,40, — Tr : C 59,02, H 4,96.

XV - PRÉPARATION DU TÉTRAMÉTHOXY-3-4-6-7 DIBENZO(b-f) OXÉPINNE (XVII)

On chauffe à reflux pendant trois heures, 8 gr (0,02 mole) de bis α-α-(hydroxy-2 diméthoxy-3-4 carboxy-6 phényl) β-bromo éthane dans 130 cc de collidine. Lorsque la réaction est terminée, le bromhydrate de collidine qui a précipité est filtré et lavé à l'éther. On verse le filtrat dans un mélange d'acide chlorhydrique et de glace, et on extrait à l'éther. Les solutions éthérées réunies sont lavées abondamment à l'eau, puis séchées.

L'éther distillé, on obtient des cristaux de tétraméthoxy-3-4-6-7 dibenzo (b-f) oxépinne, peu solubles dans les solvants organiques. Recristallisés dans le méthanol, ils fondent à 198°.

Analyse : $C_{18}H_{18}O_5$ M = 314,3 Calc. % : C 68,78, H 5,78, — Tr : C 68,10, H 5,73.

XVI - OZONOLYSE DU TÉTRAMÉTHOXY-3-4-6-7 DIBENZO(b-f) OXÉPINNE

On fait passer, pendant une heure, un courant d'ozone dans une solution acétique de l'oxépinne.

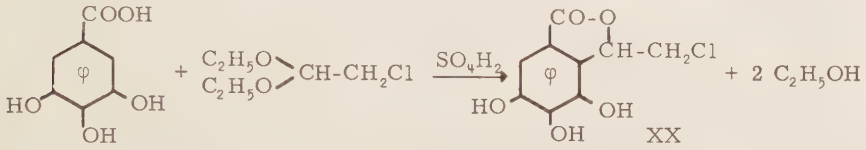
On verse ensuite dans de l'eau glacée, et on extrait à l'éther. La solution éthérée séchée, puis distillée, abandonne des cristaux d'oxyde de diméthoxy-2-3 carboxy-6 phényle (XVIII). F 162°.

Analyse : $C_{18}H_{18}O_9$, H_2O M = 396,3 Calc. % : C 54,55, H 5,09, Tr : C 54,24, H 5,84.

CHAPITRE II

CONDENSATION DU CHLORACÉTAL DIÉTHYLIQUE SUR L'ACIDE GALLIQUE EN PRÉSENCE D'ACIDE SULFURIQUE

En présence d'acide sulfurique, le chloracétal diéthylique se condense sur une molécule d'acide gallique en milieu acétique pour donner la lactone de l'acide trihydroxy-3-4-5 (α-hydroxy β-chloroéthyl)-2 benzoïque (XX).



XX

Dans ce cas, le milieu sulfurique favorise la formation de la lactone et empêche la fixation d'une seconde molécule d'acide gallique.

Le carbocation intermédiaire Ar $\overset{+}{C}H$ CH_2Cl réagit non pas sur un second noyau aromatique mais sur la fonction acide voisine.

Pour effectuer cette condensation, nous employons toujours un excès de 10 % en chloracétal par rapport à la quantité théorique. En opérant à température ambiante, la réaction est très lente et ne devient appréciable qu'après deux jours de contact. Si la température est égale ou dépasse 60°, on n'obtient que des résines.

Finalement, les meilleurs résultats ont été obtenus lorsque le mélange réactionnel est maintenu à 40° pendant trois jours.

Il est néanmoins impossible d'empêcher la formation de proportions importantes de produits résineux et l'extraction, assez laborieuse, ne fournit que 20 % de produit pur cristallisé.

I - MÉTHYLATION DES FONCTIONS PHÉNOLIQUES

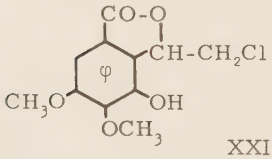
En premier lieu, nous avons tenté de méthyler la lactone de l'acide chloroéthylolgallique (XX) par le sulfate de méthyle et la soude en solution méthanolique en appliquant le mode opératoire utilisé pour la méthylation des bis α-α-(trihydroxy-2-3-4 carboxy-6 phényl) β-halogénoéthanes. Nous avons constaté que la lactone se comportait différemment.

1/ Quelles que soient les conditions opératoires, nous n'avons jamais isolé de produit de déchlorhydratation. Vraisemblablement ce dernier, très sensible à l'alcalinité du milieu, se résinifie immédiatement.

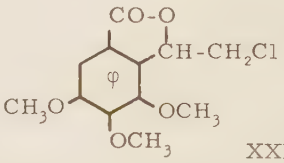
2/ Nous avons toujours obtenu des mélanges des dérivés mono, di et triméthylés, difficilement séparables, même par chromatographie. Suivant la température à laquelle est menée la réaction, c'est l'un ou l'autre de ces dérivés qui peut être obtenu en quantité dominante. Mais, quel que soit le produit dominant, le rendement total ne dépasse jamais 10 %.

Par exemple, en effectuant la méthylation à 0°, la lactone de l'acide chloréthylolgallique conduit uniquement au dérivé monométhylé chloré ; et le produit initial n'est pas récupéré car la purification ne peut être faite que par chromatographie sur alumine acide qui adsorbe totalement le produit triphénolique.

Si l'on effectue la méthylation à 20°, on obtient essentiellement un mélange qui semble renfermer les 3 isomères diméthylés à côté d'une très faible proportion en dérivé triméthylé et, déjà un peu de résinification. Et à 30°, on obtient un peu de lactone chlorée triméthylée (XXII) et surtout des résines.



XXI



XXII

Pour augmenter le rendement, nous avons essayé la méthylation en tamponnant le milieu avec de l'acide borique. Mais il nous a été impossible de mettre au point une séparation correcte de l'acide borique et des dérivés méthylés obtenus, également solubles en milieu alcalin.

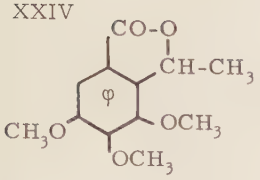
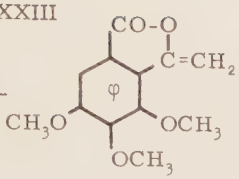
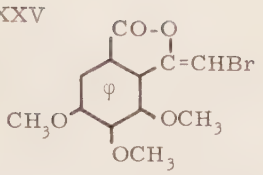
Des tentatives de méthylation par l'iodure de méthyle et le carbonate en milieu alcoolique nous ont donné des produits non cristallisés qui se décomposent par distillation sous pression réduite, qui n'ont pu être purifiés et par conséquent identifiés.

Après ces nombreux et infructueux essais, nous avons réussi à préparer dans de bonnes conditions, le dérivé triméthylé de l'acide hydroxychloroéthylgallique en effectuant la méthylation par le diazométhane en solution éthérée. Le rendement en produit pur atteint 50 %. Et d'autre part, les produits non entièrement méthylés que l'on peut séparer par lavage rapide à la soude, peuvent être réutilisés pour une nouvelle méthylation. De plus, cette réaction présente l'intérêt appréciable de donner, par simple chromatographie un produit pur à partir d'une substance de départ brute impure.

II - DÉCHLORHYDRATATION

Ainsi que le laissait prévoir l'étude de l'action des agents alcalins au cours des essais de méthylation, la déchlorhydratation de la lactone de l'acide hydroxychloroéthylgallique ne peut être effectuée avec succès, même après méthylation complète des fonctions phénoliques, par la potasse alcoolique diluée ou le carbonate.

Seule, la déchlorhydratation par action de la collidine bouillante sur le dérivé triméthylé (XXII) nous a permis d'obtenir la lactone de l'acide triméthoxy-3-4-5 (α-hydroxyvinyl)-2 benzoïque (XXIII), avec un rendement de 40 %.

XXIV  XXIII  XXV 

Le produit est peu stable ; s'il n'est pas très pur, il se polymérise rapidement en formant des films incolores.

Ce produit peut être considéré comme une lactone d'énol ou comme un méthylénephtalide substitué. Nous avons mis en évidence ses propriétés éthyléniques et nous avons constaté qu'il ne présentait pas les réactions du groupement cétonique.

D'une part, le spectre I.R. ne présente pas de bande d'absorption correspondant au carbonyle, mais une bande à 1 785 cm^{-1} caractéristique du noyau phtalide et une bande à 1 655 cm^{-1} correspondant à une double liaison. D'autre part, le test à l'iodoforme est négatif. La dinitro-2-4 phénylhydrazone ne se fait pas. Et nous n'avons pas réussi à hydrolyser la lactone en acide cétonique. Le cycle lactonique reste donc très stable.

Au contraire, les réactions de la fonction éthylénique sont nettes :

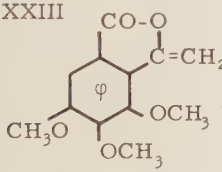
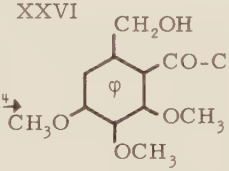
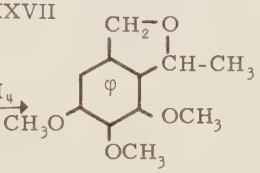
- Par hydrogénation catalytique au nickel de Raney à température ambiante, la lactone éthylénique fixe une molécule d'hydrogène et conduit à la lactone de l'acide triméthoxy-3-4-5 (α-hydroxyéthyl)-2 benzoïque (XXIV), (F 52°) déjà obtenue par Maekawa et Nanya (10) (F 52°) à partir de l'acide formyl-2 triméthylgallique.

- Elle fixe également le brome en solution chloroformique ; le dérivé dibromé instable, se débromhydrate aussitôt et l'on obtient la lactone de l'acide triméthoxy-3-4-5 (α-hydroxy β-bromovinyl)-2 benzoïque XXV.

III - RÉDUCTION DU CYCLE LACTONIQUE

Les lactones et en particulier les phtalides sont réduits généralement en diols correspondants par l'hydrure double d'aluminium et de lithium dans l'éther ou le T.H.F. anhydres. (11).

La réduction de la lactone de l'acide triméthoxy-3-4-5 (α-hydroxyvinyl)-2 benzoïque XXIII a été réalisée dans le T.H.F. à ébullition pendant six heures. Elle a conduit non pas au diol attendu mais à l'alcool cétonique correspondant (XXVI).

XXIII  XXVI  XXVII 

(10) MAEKAWA et NANYA - Bull. Soc. chim. Jap. 1959 *32* p. 1 311.

(11) WEYGAND - Ber. chem. Ges. 1950 *83* p. 391.

La cétone reste sous sa forme énolique et n'est pas réduite en alcool.

Cette cétone n'a pu être purifiée que par chromatographie, car elle ne distille ni ne cristallise. Elle a été identifiée par le test à l'iodoforme et par ses dérivés caractéristiques : dinitro-2-4 phénylhydrazone et oxime.

Cette cétone a été à nouveau réduite par l'hydrure dans le T.H.F. à l'ébullition. Le diol obtenu, qui est une huile visqueuse incristallisable, s'est déshydraté au cours de la distillation en phtalane correspondant XXVII. Ce phénomène, qui est une propriété classique des phtalalcools, est signalé par de nombreux auteurs et en particulier par Nelken et Simonis (12). L'étude du spectre confirme la structure de ce produit. En effet, la bande lactonique a disparu et il ne présente pas non plus de bande OH. La bande caractéristique de l'isobenzofuranne-C-O-C- existe bien vers 1 140 cm^{-1} mais on ne peut la distinguer avec certitude de celles des éthers oxydes phénoliques.

IV - ACTION DE L'AMMONIAC ET DES AMINES

Les γ-lactones aliphatiques sont ouvertes par l'ammoniaque et les amines à froid et conduisent aux amides des hydroxyacides correspondants.

Les phtalides plus stables que les olides aliphatiques additionnent eux aussi une molécule d'ammoniac ou d'amine mais plus difficilement. Ils donnent ainsi les o-hydroxyméthylbenzamides correspondants (13). Ils sont généralement ouverts par l'hydrazine ou la phénylhydrazine en solution alcoolique à reflux et donnent les o-hydroxyméthylhydrazides ou N-phénylhydrazides correspondants (14) et (15).

Teppéma (16) a étudié l'influence de substituants en -3 et -6 sur la stabilité du cycle lactonique vis-à-vis de l'hydrazine. Il a montré que, dans le cas de groupements aliphatiques, plus le substituant en -3 est lourd, plus le cycle est stable. Ainsi le méthyl-3 phtalide n'est pas ouvert pas l'hydrazine, mais le bromo-6 méthyl-3 phtalide donne un hydrazide. Il est donc difficile de prévoir la stabilité du noyau phtalidique.

Nous avons donc entrepris l'étude de la réactivité de la lactone triméthylchloroéthylolgallique XXII et de la lactone phénolique XX vis-à-vis des amines.

a) action des amines.

- En premier lieu nous avons étudié le comportement de la lactone de l'acide triméthoxy-3-4-5 (α-hydroxy β-chloroéthyl)-2 benzoïque XXII. Par l'ammoniac en solution alcoolique, à température ordinaire ou à l'autoclave à 100°, par la diméthylamine, la morpholine et la pipéridine en solution méthanolique à reflux, le cycle lactonique n'a pas été ouvert. Nous n'avons observé qu'une substitution de l'atome de Cl par le groupement aminé. Nous avons ainsi obtenu les lactones aminées correspondantes (XXVIII).

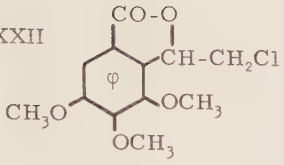
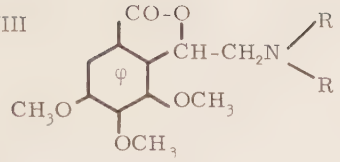
(12) NELKEN et SIMONIS - Ber. chem. Ges. 1908 *41* 986.

(13) BROWN - J. Chem. Soc. 1955 p. 708.

(14) MEYER et SAUL - Ber. chem. Ges. 1893 *26* p. 1273.

(15) WEDEL - Ber. chem. Ges. 1900 *33* p. 766.

(16) TEPPEMA - Rec. Trav. Chim. P.B. 1923 *42* p. 30.

XXII  XXVIII 

Il convient de signaler que, à côté de certaines amines, la réaction fournit, en proportion plus ou moins importante le dérivé déchlorhydraté, c'est-à-dire la lactone de l'acide triméthyl (α-hydroxyvinyl)-2 gallique. En effet, avec les premières amines signalées le rendement est à peu près quantitatif. Avec la morpholine il n'est plus que de 70 % environ et avec la pipéridine il tombe à 50 %. Avec la diéthanolamine, on n'isole pratiquement que le dérivé déchlorhydraté.

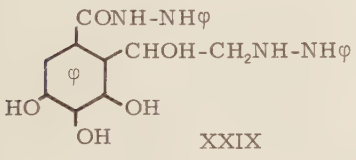
La stabilisation du cycle lactonique est due essentiellement aux substituants méthoxy en -4-5-6.

Une étude faite sur le triméthoxy-4-5-6 phtalide ne nous a pas permis d'ouvrir le cycle lactonique dans ces conditions. De plus, la lactone de l'acide triméthoxy-3-4-5 (α-hydroxy β-chloroéthyl)-2 benzoïque XXII a un chlore très mobile qui dans tous les cas réagit en premier.

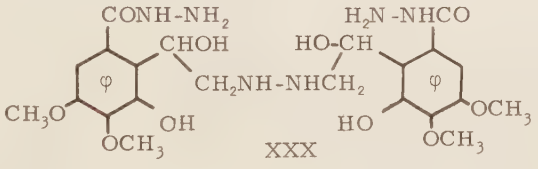
- Nous avons alors opéré sur la lactone chlorée phénolique (XX). Mais nous n'avons pas réussi à isoler les produits obtenus car ils se sont révélés être solubles dans l'eau et insolubles dans les solvants organiques. Nous avons alors fait appel à la phénylhydrazine et à l'hydrazine.

b) action de la phénylhydrazine.

L'action de la phénylhydrazine à ébullition sur le produit phénolique (XX) nous a permis d'obtenir, en plus de la substitution de l'atome de chlore, l'ouverture du cycle lactonique et nous a conduit au N-phénylhydrazide de l'α-(trihydroxy-2-3-4 carboxy-6 phényl) α-hydroxy β-N-phénylhydrazinoéthane (XXIX).



XXIX



XXX

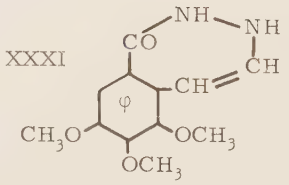
c) action de l'hydrazine.

L'action de l'hydrazine sur le dérivé phénolique nous a conduit à un produit que nous n'avons pu purifier. Mais sur le dérivé diméthylé (XXI) elle permet d'obtenir la bis N-N'-[β-hydroxy β-(hydroxy-2, diméthoxy-3-4 carbonhydrazido-6 phényl) éthyl] hydrazine (XXX).

Dans le cas de la lactone triméthylée chlorée, nous avons constaté que l'ouverture du cycle et la substitution du Cl se fait par une seule molécule d'hydrazine et que la cyclisation s'accompagne d'une déshydratation interne conduisant à un produit qui, d'après la composition centésimale, pourrait répondre à la formule XXXI. En effet, ce produit absorbe le brome en so-

lution chloroformique. Et dans son spectre d'absorption I.R., la bande lactonique a disparu.

XXXI



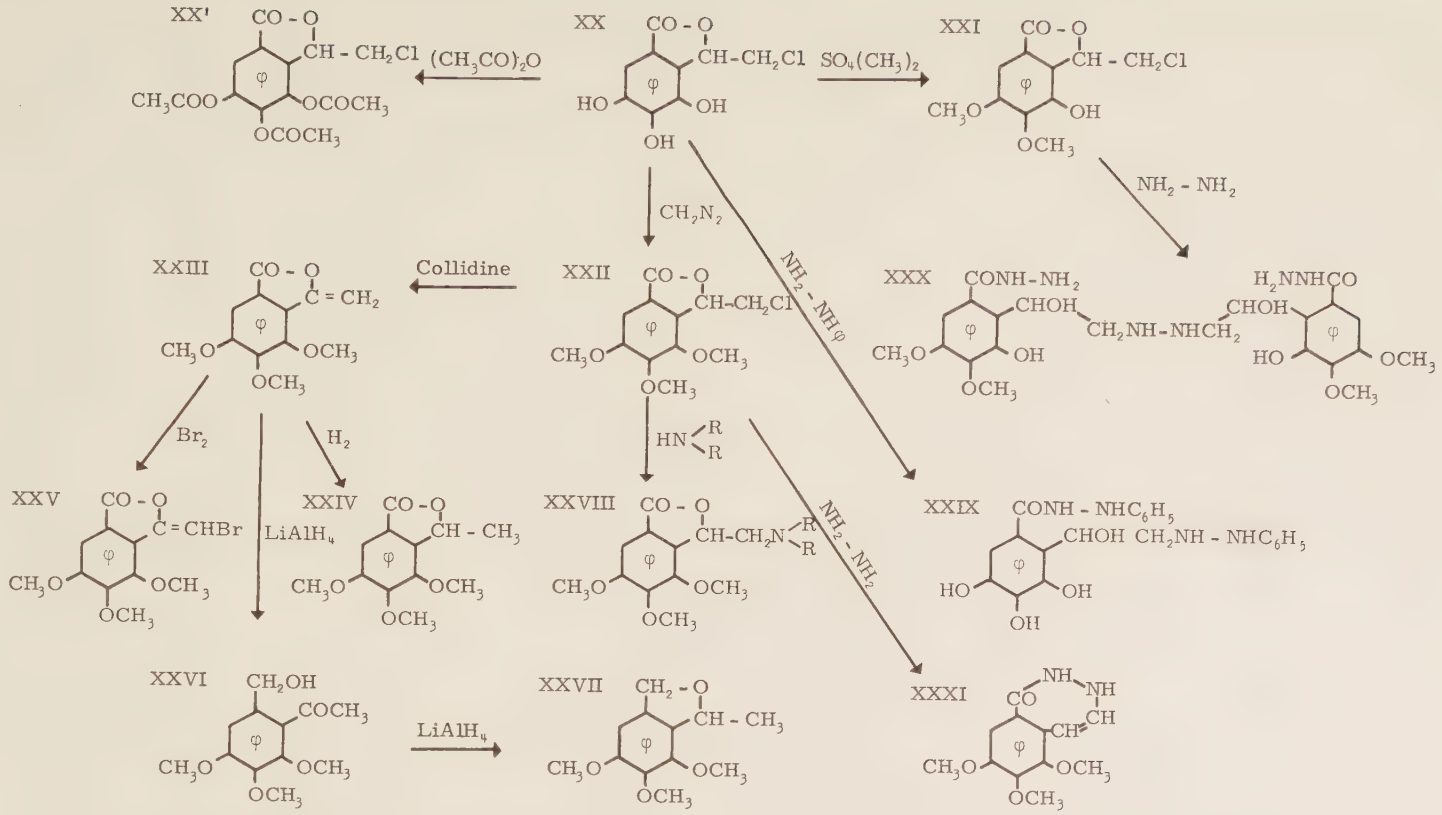


Tableau C - TRANSFORMATIONS EFFECTUÉES A PARTIR DE LA LACTONE DE L'ACIDE CHLORÉTHYLOL GALLIQUE.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I - PRÉPARATION DE LA LACTONE DE L'ACIDE TRIHYDROXY-3-4-5 (α-HYDROXY β-CHLOROÉTHYL)-2 BENZOÏQUE

A 20 gr (0,117 mole) d'acide gallique, en suspension dans 350 cc d'acide acétique, on ajoute 20 gr (0,130 mole) de chloracétal diéthylique. Dans ce mélange fortement agité, on verse ensuite goutte à goutte une solution de 25 cc d'acide sulfurique concentré pur et de 25 cc d'acide acétique. On ne constate pas d'échauffement lors de cette addition. On chauffe alors à 40° pendant 72 heures en agitant. Au bout de ce temps, la solution est limpide et prend une teinte rose.

Par distillation sous vide, on élimine 250 cc d'acide acétique. Après refroidissement, on verse dans 100 cc d'eau glacée et on extrait avec 1 litre d'éther. La solution éthérée est très abondamment lavée à l'eau et séchée. L'élimination du solvant laisse une masse brunâtre contenant encore de l'acide acétique. On abandonne le tout quelques jours à l'air. La pâte visqueuse cristallise alors par addition d'éther. On filtre ces cristaux et on recristallise dans l'eau. (Rdt 20 %). La lactone de l'acide chloroéthylolgallique (XX) fond à 228°. Elle est soluble dans l'alcool, l'acide acétique, l'acétone, insoluble dans le benzène, l'éther et le chloroforme.

Analyse : $C_9H_7O_5Cl$ M = 230.61 Calc.% : C 46,87, H 3,06, — Tr : C 46,96, H 4,24.

Le dérivé triacétylé (XX') obtenu par ébullition dans l'anhydride acétique fond à 108° après recristallisation dans l'éthanol aqueux.

Analyse : $C_{15}H_{13}O_8Cl$ M = 356.71 Calc.% : C 50,50, H 3,67, — Tr : C 50,38, H 4,51.

II - MÉTHYLATION DE LA LACTONE DE L'ACIDE CHLOROÉTHYLOLGALLIQUE XX PAR LE SULFATE DE MÉTHYLE ET LA SOUDE

A un mélange de 33 gr (0,277 mole) de sulfate de méthyle et d'une solution de 20 gr de lactone triphénolique (0,087 mole) dans 100 cc de méthanol, on ajoute très lentement une solution de 14 gr (0,350 mole) de soude dans 50 cc d'eau, en maintenant la température à 20° par un bain d'eau. L'addition dure environ une heure. On abandonne le mélange pendant 3 heures et

on le verse dans l'eau glacée. On extrait à l'éther. Après élimination de l'éther, on obtient une pâte visqueuse qui, purifiée par chromatographie sur colonne d'alumine (éluant : éther), donne environ 1 gr de lactone de l'acide triméthoxy-3-4-5 (α -hydroxy β -chloroéthyl)-2 benzoïque (XXII) cristallisée . Elle est recristallisée dans l'éthanol aqueux et fond à 87°.

Analyse : $C_{12}H_{13}O_5Cl$ M = 272.68 Calc. % : C 52,85, H 4,81, — Tr : C 53,31, H 5,04.

Les eaux mères, après l'extraction précédente, sont acidifiées à l'acide sulfurique dilué à 10 % et à nouveau extraites à l'éther. Après distillation de l'éther, la masse visqueuse obtenue est passée en chromatographie sur alumine (éluant : éther). On obtient trois fractions distinctes :

Le produit qui passe en tête, fond à 139° (éther - éther de pétrole). Le second à 149° (eau - alcool) et le dernier à 161° (alcool - eau). Ces trois produits ont des analyses équivalentes et sont les trois isomères diméthylés de la lactone triphénolique.

Leurs spectres d'absorption I.R. sont sensiblement identiques. Le rendement total est de 10 %.

Analyses :

$C_{11}H_{11}O_5Cl$ M = 257.66		C %	H %	
	Cal.	51,27	4,30	
	Tr.	51,60	4,49	F 139°
		51,01	5,25	F 149°
		51,27	5,43	F 161°

D'autres essais conduits en faisant varier la température et la durée de la méthylation, ne donnèrent pas de meilleur rendement et ne firent que varier le rapport de quantité entre les différents produits obtenus précédemment.

III - MÉTHYLATION DE LA LACTONE DE L'ACIDE CHLOROÉTHYLOLGALLIQUE (XX) PAR LE DIAZOMÉTHANE

On ajoute rapidement une solution froide de 2,9 gr (0,069 mole) de diazométhane dans 100 cc d'éther (Org. Synth. Coll. Vol. *2* 1943 p. 165) à une suspension refroidie à l'eau glacée de 5 gr (0,021 mole) de substance à méthyler dans 50 cc d'éther. Un violent dégagement d'azote se produit. Après l'addition, on abandonne le mélange réactionnel à température ambiante jusqu'à la fin de l'évolution de l'azote (environ 4 heures).

On ajoute alors 100 cc d'éther. Et on lave la solution éthérée à la soude très diluée (5 %) puis à l'eau.

Après élimination de l'éther, on recueille une pâte claire visqueuse qui cristallise en la frottant avec une baguette de verre.

La lactone de l'acide triméthoxy-3-4-5 (α -hydroxy β -chloroéthyl)-2 benzoïque (XXII) fond à 87° (méthanol aqueux) Rdt 50 %.

Analyse : $C_{12}H_{13}O_5Cl$ M = 272.68 Calc. % : C 52,85, H 4,82, Cl 13,04, Tr : C 53,00, H 4,56, Cl 12,58.

Les eaux alcalines de lavage sont acidifiées à l'acide sulfurique dilué à 10 % et extraites à l'éther. Après distillation de l'éther, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur alumine (éluant : éther). Le produit pur est alors à nouveau méthylé par le diazométhane.

IV - DÉCHLORHYDRATATION DE LA LACTONE DE L'ACIDE TRIMÉTHYL-CHLOROÉTHYLOLGALLIQUE XXII ET OBTENTION DE LA LACTONE DE L'ACIDE TRIMÉTHOXY-3-4-5 (α-HYDROXYVINYL)-2 BENZOÏQUE (XXIII)

On porte à ébullition une solution de 1 gr (0,003 mole) de lactone de l'acide triméthoxy-3-4-5 (α-hydroxy β-chloroéthyl)-2 benzoïque (XXII) dans 70 cc de collidine pendant 2 heures 30. On laisse refroidir et on filtre les cristaux de chlorhydrate de collidine qui ont précipité. On jette le filtrat dans un mélange de glace et d'acide chlorhydrique à 50 %. On extrait au benzène et on lave la solution benzénique à l'eau légèrement chlorhydrique. L'élimination du solvant laisse de grandes aiguilles de lactone éthylénique XXIII qui, après recristallisation dans le méthanol, fondent à 103° - Rdt 40 % -

Analyse : $C_{12}H_{42}O_5$ M = 236.22 Calc. % : C 61,01, H 6,12, — Tr : C 60,49, H 5,43.

V - HYDROGÉNATION DE LA LACTONE DE L'ACIDE TRIMÉTHOXY-3-4-5 (α-HYDROXYVINYL)-2 BENZOÏQUE (XXIII)

1 gr (0,0042 mole) de substance en solution alcoolique à température ambiante absorbe, en présence de nickel de Raney, 95 cc (0,004 mole) d'hydrogène. On filtre la solution et on distille l'alcool. Le résidu est passé en chromatographie sur alumine (éluant : éther). L'huile obtenue est distillée : Eb 0.01 mm : 135°-140°. Après distillation, la lactone de l'acide triméthoxy-3-4-5 (α-hydroxyéthyl)-2 benzoïque (XXIV) cristallise F : 52°.

Analyse : $C_{12}H_{14}O_5$ M = 238.23 Calc. % : C 60,55, H 5,93, — Tr : C 60,68, H 6,21.

VI - BROMURATION DE LA LACTONE DE L'ACIDE TRIMÉTHOXY-3-4-5 (α-HYDROXYVINYL)-2 BENZOÏQUE (XXIII)

On dissout 1,3 gr (0,005 mole) de substance dans 25 cc de chloroforme et on ajoute goutte à goutte en observant la disparition de coloration, une solution chloroformique diluée de brome. On additionne ainsi 0,8 gr (0,005 mole) de brome.

On chasse ensuite le chloroforme sous vide. Le résidu est passé en chromatographie sur colonne d'alumine dans l'éther. Les cristaux de lactone de l'acide triméthoxy-3-4-5 (α-hydroxy β-bromovinyl)-2 benzoïque (XXV) fondent à 85°.

Analyse : $C_{12}H_{11}O_5Br$ M = 315.12 Calc. % : C 45,73, H 3,52, Br 25,36, Tr : C 45,87, H 3,68, Br 25,29.

VII - RÉDUCTION DE LA LACTONE DE L'ACIDE TRIMÉTHOXY-3-4-5 (α-HYDROXYVINYL)-2 BENZOÏQUE (XXIII) EN TRIMÉTHOXY-2-3-4 HYDROXYMÉTHYL-6 ACÉTOPHÉNONE (XXVI).

On dissout 4,4 gr (0,016 mole) de substance dans 320 cm^3 de T.H.F. Et on ajoute 4 gr (0,1 mole) d'hydrure double d'aluminium et de lithium. On chauffe le mélange à reflux pendant six heures. Puis on neutralise à l'acide sulfurique dilué à 10 %, en refroidissant énergiquement par de la glace. On filtre la pâte restante sur célite. Et la solution de T.H.F. est réduite à 50 cc par distillation. On ajoute 500 cc d'éther. On décante et on lave à l'eau. Après élimination de l'éther, il reste une pâte que l'on purifie par chromatographie sur alumine (éluant : chloroforme). L'acétophénone (XXVI) visqueuse se décompose à la distillation ; nous avons fait réagir l'hydroxylamine et la dinitro-2-4 phénylhydrazine.

- Oxime F 119° (éther - éther de pétrole).

Analyse : $C_{12}H_{17}O_5N$ M = 255.15 Calc.% : N 5,49, — Tr : N 5,14.

- Dinitro-2-4 phénylhydrazone F 134°.

Analyse : $C_{18}H_{20}O_8N_4$ M = 420.37 Calc.% : N 13,33 — Tr : N 13,36.

VIII - RÉDUCTION DE LA TRIMÉTHOXY-2-3-4 HYDROXYMÉTHYL-6 ACÉTOPHÉNONE XXVI EN TRIMÉTHOXY-4-5-6 MÉTHYL-3 PHTALANE XXVII

On dissout 1 gr (0,005 mole) d'acétophénone substituée dans 70 cc de T.H.F. et on ajoute 0,32 gr (0,010 mole) de $LiAlH_4$. Puis on chauffe six heures à reflux. Le mélange réactionnel refroidi est ensuite traité comme dans la réaction précédente.

La pâte résiduelle obtenue finalement est distillée sous pression réduite. Le diol se déshydrate en phtalane (XXVII) qui bout à partir de 140° sous 0.05 mm.

Analyse : $C_{12}H_{16}O_4$ M = 224.25 Calc.% : C 64,27, H 7,20, — Tr : C 63,73, H 7,69.

IX - PRÉPARATION DE LA LACTONE DE L'ACIDE TRIMÉTHOXY-3-4-5 (α-HYDROXY β-AMINOÉTHYL)-2 BENZOÏQUE (XXVIII R = H)

On sature d'ammoniac 60 cc de méthanol refroidi à 0°. Puis on ajoute 1,5 gr (0,005 mole) de lactone triméthylchloréthylolgallique XXII. On abandonne la solution trois jours à température ambiante. On distille alors l'alcool. Puis on ajoute quelques cm^3 d'éther au résidu qui cristallise. Ces cristaux sont d'abord lavés à l'eau, pour éliminer le chlorure d'ammonium, puis recristallisés dans l'eau.

La lactone de l'acide triméthylaminoéthylolgallique fond à 155°.

Analyse : $C_{12}H_{15}O_5N$ M = 253.25 Calc.% : C 56,96, H 5,98, N 5,54, Tr : C 56,34, H 6,30, N 6,18.

X - PRÉPARATION DE LA LACTONE DE L'ACIDE TRIMÉTHOXY-3-4-5 (α-HYDROXY β-N-DIMÉTHYLAMINOÉTHYL)-2 BENZOÏQUE (XXVIII R = CH_3)

On verse 10 cc de diméthylamine dans une solution de 1 gr (0,003 mole) de lactone de l'acide triméthylchloroéthylolgallique XXII. On abandonne trois jours à température ambiante. Puis on distille la diméthylamine en excès et l'alcool. On ajoute alors 25 cc d'éther au résidu. Le chlorhydrate de diméthylamine qui précipite, est filtré. Et le filtrat est chromatographié.

La substance ainsi purifiée est finalement distillée.
Eb 0,2 mm = 150°-160°.

Analyse : $C_{14}H_{19}O_5N$ M = 281.30 Calc. % : C 59,78, H 6,82, N 4,99, Tr : C 59,67, H 7,02, N 5,55.

- Picrate F 108°.

Analyse : $C_{20}H_{22}O_{12}N_4$ M = 510. Calc. % : N 10,99, Tr : N 11,80.

XI - ACTION DE LA MORPHOLINE ET DE LA PIPÉRIDINE SUR LA LACTONE DE L'ACIDE TRIMÉTHYLCHLOROÉTHYLOLGALLIQUE XXII

On ajoute 2 cc d'amine (3 fois la quantité théorique au minimum) à une solution de 1,2 gr (0,004 mole) de lactone dans 25 cc de méthanol. On porte à ébullition pendant trois heures. Puis on évapore le solvant. Le résidu est alors repris à l'éther. Le chlorhydrate de l'amine de départ, qui ne se dissout pas, est filtré. Le filtrat est chromatographié puis distillé ou recristallisé suivant le cas.

La lactone de l'acide triméthyl (α-hydroxy β-morpholinoéthyl)-2 gallique bout à 195° sous 0,5 mm.

Analyse : $C_{16}H_{21}O_6N$ M = 323.34 Calc. % : C 59,43, H 6,55 N 4,34, Tr : C 61,14, H 7,33, N 4,85.

La lactone de l'acide triméthyl (α-hydroxy β-pipéridinoéthyl)-2 gallique fond à 94°.

Analyse : $C_{17}H_{23}O_5N$ M = 321.26 Calc. % : C 63,54, H 7,22, N 4,36, Tr : C 63,20, H 7,71, N 4,33.

XII - ACTION DE LA PHÉNYLHYDRAZINE SUR LA LACTONE DE L'ACIDE CHLORÉTHYLOLGALLIQUE XX

On porte au bain-marie pendant 5 heures un mélange de 2 gr (0,008 mole) de lactone chlorée triphénolique et de 10 cc de phénylhydrazine. On ajoute ensuite au mélange refroidi 40 cc d'éther. Les aiguilles de chlorhydrate de phénylhydrazine qui apparaissent, sont filtrées. Par concentration du filtrat, des aiguilles rouges de N-phénylhydrazide de l'α-(trihydroxy-2-3-4 carboxy-6 phényl) α-hydroxy β-N-phénylhydrazinoéthane XXIX précipitent et sont recristallisées dans très peu d'alcool. F_d 240°.

Analyse : $C_{21}H_{22}O_5N_4$, H_2O M = 428.44 Calc. % : C 58,88, H 5,18, N 13,09, — Tr : C 59,51, H 5,50, N 13,71.

XIII - ACTION DE L'HYDRAZINE SUR LA LACTONE DE L'ACIDE DIMÉTHYL-CHLOROÉTHYLOLGALLIQUE XXI

Une solution de 2 gr de lactone diméthylée XXI (0,004 mole) dans 20 cc d'hydrate d'hydrazine et 20 cc d'alcool est chauffée à ébullition pendant 5 heures. Après refroidissement du mélange, on chasse sous pression réduite l'hydrazine en excès. Peu à peu des cristaux apparaissent. Ils sont, après filtration, recristallisés dans l'alcool. La bis N-N'-[β-hydroxy β-(diméthoxy, hydroxy, carbonhydrazido-6 phényl) éthyl] hydrazine XXX fond à 182°.

Analyse : $C_{22}H_{32}O_{10}N_6$ M = 540.43 Calc. % : C 48,87, H 5,97, N 15,54, Tr : C 49,39, H 6,14, N 14,61.

XIV - ACTION DE L'HYDRAZINE SUR LA LACTONE DE L'ACIDE TRIMÉ-THYLCHLOROÉTHYLOLGALLIQUE XXII

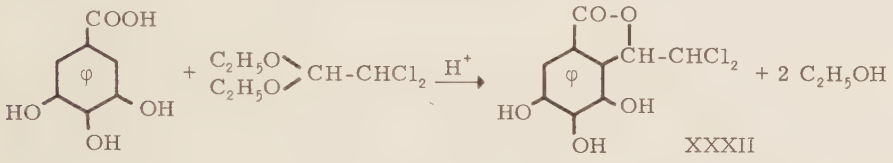
On dissout 1 gr (0,003 mole) de substance dans 25 cc d'alcool et on y ajoute 25 cc d'hydrate d'hydrazine. On porte le tout à ébullition pendant 5 heures. Puis on opère comme dans la réaction précédente. Les cristaux obtenus fondent à 202° après recristallisation dans l'alcool.

Analyse : $C_{12}H_{14}O_4N_2$ M = 250.25 Calc. % : C 57,58, H 6,45, N 11,19, Tr : C 57,00, H 7,00, N 11,25.

CHAPITRE III

CONDENSATION DU DICHLORACÉTAL DIÉTHYLIQUE SUR L'ACIDE GALLIQUE

En présence d'acide sulfurique ou en présence d'acide chlorhydrique, le dichloracétal diéthylique se condense sur une molécule d'acide gallique au sein de l'acide acétique en donnant la lactone de l'acide trihydroxy-3-4-5 (α-hydroxy β-β-dichloroéthyl)-2 benzoïque XXXII.



XXXII

Quel que soit l'agent de condensation utilisé, le carbocation Ar-$\overset{+}{C}$H-$CHCl_2$ attaque la fonction acide voisine. Le groupement -$CHCl_2$ plus gros que -CH_2Cl empêche, sans doute, l'arrivée de la seconde molécule d'acide gallique et l'on n'isole pas le gemdiaryldichloroéthane.

Lorsqu'on effectue la condensation par l'acide chlorhydrique dans les conditions utilisées par Hinsberg (I) pour l'aminoacétal, le rendement est de 40 %.

Et en utilisant l'acide sulfurique comme agent de condensation, nous avons employé le mode opératoire mis au point pour obtenir la lactone de l'acide monochloréthylolgallique (XX) et le rendement est de 55 %.

I - MÉTHYLATION

La méthylation des fonctions phénoliques effectuée par le sulfate de méthyle et la soude en solution méthanolique, suivant le mode opératoire utilisé dans les chapitres précédents, conduit à des substances diversement méthylées. Comme dans le cas de la lactone de l'acide chloréthylolgallique, on observe une forte résinification dès que l'on opère à 25°, température nécessaire pour une méthylation complète.

La méthylation a donc été effectuée par le diazométhane en solution éthérée. Et nous avons ainsi obtenu la lactone de l'acide triméthoxy-3-4-5 (α-hydroxy β-β-dichloroéthyl)-2 benzoïque XXXIV (F 106°) avec un rendement de 60 %. Cette lactone a déjà été obtenue par Weygand et ses collaborateurs

(F 120°) (18) en réduisant le trichlorométhyl-3 triméthoxy-4-5-6 phtalide par le zinc et l'acide acétique. Les points de fusion ne concordent pas. Weygand tenta de réduire le produit qu'il obtint et toutes les méthodes qu'il employa échouèrent. Il abandonna donc ses recherches. Par contre, les réactions de déchlorhydratation et de réduction que nous avons effectuées par la suite, confirment pour notre produit la formule énoncée plus haut.

II - DÉCHLORHYDRATATION

Etant donné les résultats obtenus lors des chapitres précédents, nous n'avons pas cherché à déchlorhydrater la lactone dichlorée phénolique XXXII mais son éther triméthylique XXXIV.

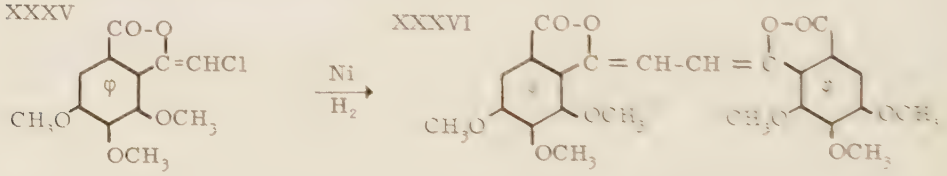
Par action de la potasse alcoolique ou du carbonate hydroalcoolique à froid, on n'obtient que des résines.

Pour effectuer la déchlorhydratation, nous avons fait réagir le méthylate de sodium en solution méthanolique à 60° sur la lactone dichlorée triméthylée XXXIV et nous avons obtenu la lactone de l'acide triméthoxy-3-4-5 (α-hydroxy β-chlorovinyl)-2 benzoïque XXXV, avec un rendement de 60 %. Ce produit est plus stable que la lactone de l'acide triméthoxy-3-4-5 (α-hydroxyvinyl)-2 benzoïque XXIII et ne se polymérise pas si facilement.

Le caractère éthylénique de cette lactone est peu prononcé.

- Son spectre I.R. présente bien une bande à 1 725 cm^{-1} correspondant à une double liaison et la bande du noyau phtalide à 1 755 cm^{-1} ; et il ne présente pas de bande de fonction carbonyle.

- La double liaison n'est pas saturée par l'hydrogène à température ambiante. En présence de nickel de Raney, aussi bien en milieu alcalin qu'en milieu neutre, on observe uniquement une duplication de la molécule avec formation de chlorure de nickel. Le spectre I.R. de ce produit de duplication XXXVI, conserve les bandes lactonique et éthylénique (1 700 cm^{-1} et 1 675 cm^{-1}) mais déplacées par rapport à celles du produit initial à cause de la conjugaison des doubles liaisons.



- Le brome n'est pas absorbé en solution chloroformique dans les conditions habituelles.

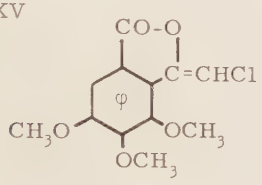
Par contre, la lactone de l'acide triméthoxy-3-4-5 (α-hydroxy β-chlorovinyl)-2 benzoïque XXXV, donne une dinitro-2-4 phénylhydrazone sous forme de sel d'hydrazinium de la fonction acide. Cependant, comme dans le cas précédent, il ne nous a pas été possible de l'hydrolyser en acide chlorocétonique correspondant.

(18) F. WEYGAND, H. WEBER et E. MAEKAWA - Ber. chem. Ges. 1957, *90* p. 1 879.

III - RÉDUCTION

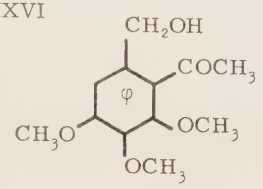
La lactone de l'acide triméthoxy-3-4-5 (α-hydroxy β-chlorovinyl)-2 benzoïque XXXV a été réduite par l'hydrure double d'aluminium et de lithium comme l'a été la lactone de l'acide triméthoxy-3-4-5 (α-hydroxyvinyl)-2 benzoïque XXIII. Au cours de la réaction, la fonction halogène a été elle aussi réduite. Et nous avons obtenu la même cétone alcool, à savoir la triméthoxy-2-3-4 hydroxyméthyl-6 acétophénone XXVI. Les dérivés caractéristiques oxime et dinitro-2-4 phénylhydrazone sont identiques (pF mélangés).

XXXV



$LiAlH_4$

XXVI



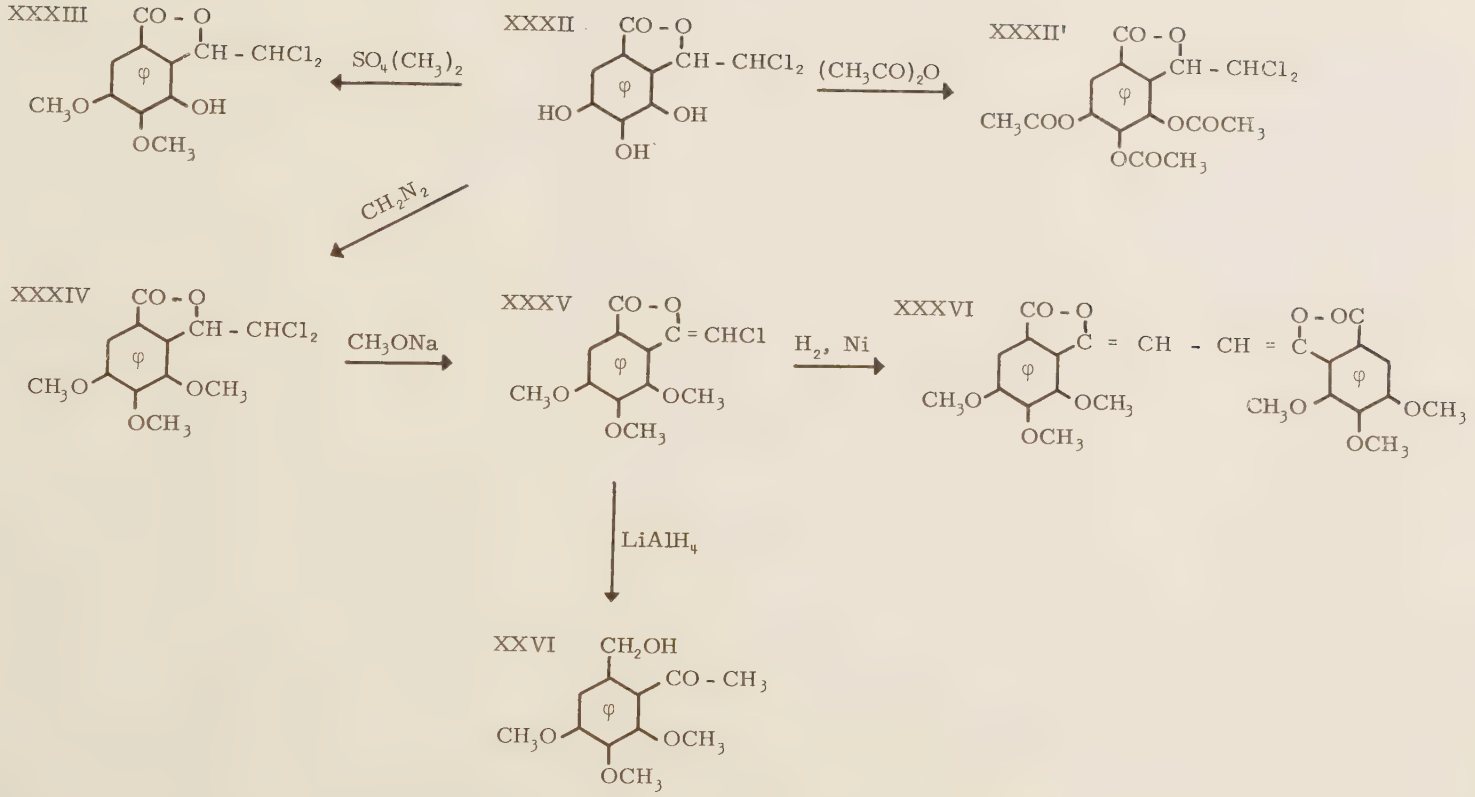


Tableau D - TRANSFORMATIONS EFFECTUÉES A PARTIR DE LA LACTONE DE L'ACIDE DICHLORÉTHYLOL GALLIQUE.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I - PRÉPARATION DE LA LACTONE DE L'ACIDE TRIHYDROXY-3-4-5 (α-HYDROXY β-β-DICHLOROÉTHYL)-2 BENZOÏQUE XXXII

On ajoute 25 gr (0,130 mole) de dichloracétal diéthylique à un mélange de 20 gr (0,117 mole) d'acide gallique, 300 cc d'acide acétique, 95 cc d'acide chlorhydrique concentré dilués dans 30 cc d'eau. On agite vigoureusement le tout 12 heures à température ambiante puis on porte à reflux pendant 10 heures. L'acide gallique est alors complètement dissous et la solution est devenue noirâtre.

On élimine les acides par distillation sous pression réduite. Le résidu obtenu, un solide marron, est recristallisé dans l'eau. Les cristaux prismatiques de lactone dichloroéthylolgallique XXXII fondent à 239° - Rdt 40 %. Ils sont solubles dans l'eau chaude, l'acide acétique, l'alcool, l'acétone, insolubles dans le benzène, l'éther et le chloroforme.

Analyse : $C_9H_6O_5Cl_2$ M = 265.05 Calc.% : C 40,79, H 2,28, — Tr : C 41,30, H 2,80.

Lorsque la réaction est conduite en présence d'acide sulfurique, le mode opératoire est le même que celui utilisé pour la préparation de la lactone de l'acide trihydroxy-3-4-5 (α-hydroxy β-chloroéthyl)-2 benzoïque (XX). Le rendement est alors de 55 %.

L'acétylation a été réalisée dans l'anhydride acétique. La lactone de l'acide triacétoxy-3-4-5 (α-hydroxy β-β-dichloroéthyl)-2 benzoïque XXXII' recristallisée dans l'alcool, fond à 173°.

Analyse : $C_{15}H_{12}O_8Cl_2$ M = 391.16 Calc.% : C 46,06, H 3,09, Cl 18,13, Tr : C 46,86, H 3,56, Cl 18,28.

II - MÉTHYLATION DE LA LACTONE DE L'ACIDE DICHLOROÉTHYLOLGALLIQUE PAR LE SULFATE DE MÉTHYLE ET LA SOUDE

On refroidit à 10° une solution de 12 gr (0,045 mole) de lactone triphénolique XXXII et de 17 gr (0,135 mole) de sulfate de méthyle dans 100 cc de méthanol. On y ajoute 7,2 gr (0,18 mole) de soude dissous dans 25 cc d'eau en maintenant la température à 10°. Puis on laisse au repos à température ambiante pendant 3 heures. On verse alors dans l'eau glacée et on extrait

au chloroforme. Après élimination du solvant, le résidu est chromatographié sur alumine (éluant : chloroforme). On obtient ainsi 0,5 gr de lactone de l'acide triméthoxy-3-4-5 (α -hydroxy β -β -dichloroéthyl)-2 benzoïque XXXIV cristallisée. F = 106°.

Analyse : $C_{12}H_{12}O_5Cl_2$ M = 307.13 Calc.% : C 46,93, H 3,94, — Tr : C 45,99, H 4,50.

Les eaux mères sont acidifiées et extraites à l'éther. Après distillation de l'éther, la pâte résiduelle purifiée par chromatographie fournit 2 gr de lactone de l'acide diméthyldichloroéthylolgallique XXXIII. F = 126° (Rdt total = 20%).

Analyse : $C_{11}H_{10}O_5Cl_2$ M = 293.10 Calc.% : C 45,08, H 3,42, — Tr : C 45,00, H 3,62.

III - PRÉPARATION DE LA LACTONE DE L'ACIDE TRIMÉTHOXY-3-4-5 (α -HYDROXY β -β -DICHLOROÉTHYL)-2 BENZOÏQUE (XXXIV)

On ajoute une solution de 2,4 gr (0,057 mole) de diazométhane dans 90 cc d'éther à une suspension de 5 gr (0,018 mole) de lactone triphénolique XXXII dans 50 cc d'éther que l'on a refroidie à l'eau glacée.

On laisse les deux solutions en contact pendant 4 heures. On dilue alors par 100 cc d'éther et on lave à la soude diluée à 5 %, puis à l'eau. Par distillation de l'éther on obtient, sous forme de gros prismes, la lactone de l'acide triméthyldichloroéthylolgallique XXXIV que l'on recristallise dans le méthanol F 106° - Rdt 60 %.

Analyse : $C_{12}H_{12}O_5Cl_2$ M = 307.13 Calc.% : C 46,93, H 3,94, Cl 23,10, Tr : C 47,21, H 4,35, Cl 23,61.

Les eaux alcalines de lavage sont alors acidifiées et extraites à l'éther. Le résidu phénolique de la solution éthérée est purifié par chromatographie et à nouveau méthylé par le diazométhane.

IV - ACTION DU MÉTHYLATE DE SODIUM SUR LA LACTONE DE L'ACIDE TRIMÉTHYLDICHLOROÉTHYLOLGALLIQUE XXXIV ET OBTENTION DE LA LACTONE DE L'ACIDE TRIMÉTHOXY-3-4-5 (α -HYDROXY β-CHLOROVINYL)-2 BENZOÏQUE XXXV

On dissout 4,3 gr (0,014 mole) de substance dans 130 cc de méthanol absolu. On ajoute à cette solution 0,7 gr (0,030 mole) de sodium. Au cours de l'addition, on constate un léger échauffement et l'apparition d'une coloration rose qui s'assombrit progressivement. Après l'addition, on termine la réaction en chauffant le mélange au bain-marie à 60° pendant une heure et demie. On distille ensuite le méthanol sous pression réduite. Et on verse sur de l'eau glacée. On neutralise à l'acide sulfurique dilué à 10 %. Et on extrait par 500 cc d'éther. Après élimination de l'éther, on récupère de belles aiguilles roses de lactone éthylénique chlorée XXXV qui sont recristallisées dans l'alcool F 112° - Rdt 70 %.

Analyse : $C_{12}H_{11}O_5Cl$ M = 270.57 Calc.% : C 53,28, H 4,10, Cl 13,10, Tr : C 52,83, H 3,85, Cl 13,23.

- Sel d'Hydrazinium de la dinitro-2-4 phénylhydrazone F_d 250°.

Analyse : $C_{24}H_{23}O_{13}N_8Cl$ M = 666 Calc. % : N 16,84, — Tr : N 16,19.

- Dinitro-2-4 phénylhydrazone F 169°.

Analyse : $C_{18}H_{17}O_9N_4Cl$ M = 468 Calc. % : N 12,42, — Tr : N 12,73.

V - HYDROGÉNATION DE LA LACTONE DE L'ACIDE TRIMÉTHOXY-3-4-5 (α-HYDROXY β-CHLOROVINYL)-2 BENZOÏQUE XXXV

1 gr (0,004 mole) de substance en solution alcoolique à température ambiante absorbe, en présence de nickel de Raney et en milieu neutre, 40 cc (0,002 mole) d'hydrogène.

Après filtration et élimination de l'alcool, les fines aiguilles jaunes de bis méthylène (triméthoxy-4-5-6) phtalide XXXVI sont recristallisées dans l'alcool F 227°.

Analyse : $C_{24}H_{22}O_{10}$ M = 470.42 Calc. % : C 61,28, H 4,72, — Tr : C 61,83, H 4,98.

VI - RÉDUCTION DE LA LACTONE DE L'ACIDE TRIMÉTHOXY-3-4-5 (α-HYDROXY β-CHLOROVINYL)-2 BENZOÏQUE XXXV ET OBTENTION DE LA TRIMÉTHOXY-2-3-4 HYDROXYMÉTHYL-6 ACÉTOPHÉNONE XXVI

On dissout 5,9 gr de substance à réduire (0,022 mole) dans 600 cc de T.H.F. et on ajoute 6,35 gr (0,160 mole) d'hydrure double d'aluminium et de lithium. On chauffe six heures à reflux. Le mélange réactionnel est ensuite traité comme lors des précédentes réductions à $AlLiH_4$ dans le T.H.F.

La pâte résiduelle obtenue ne distille ni ne cristallise.

Oxime F 119°.

Dinitro-2-4 phénylhydrazone F_d 134°.

Ce produit est identifié par l'intermédiaire de ses dérivés caractéristiques avec la triméthoxy-2-3-4 hydroxyméthyl-6 acétophénone XXVI obtenue dans le chapitre précédent.

CHAPITRE IV

ACTION DES RÉACTIFS DE CHLORORMÉTHYLATION SUR L'ACIDE GALLIQUE ET SES ÉTHERS MÉTHYLIQUES

Dans ce chapitre, nous avons cherché à préparer l'acide chlorométhyl-2 gallique, l'acide bis chlorométhyl-2-6 gallique et leurs éthers méthyliques. En effet, il aurait été intéressant de comparer les comportements respectifs des acides chlorométhylgalliques et des lactones de l'acide mono et dichloréthylolgallique.

Les procédés de chlorométhylation sont nombreux. D'une manière générale, on chlorométhyle un carbure aromatique par action du méthanal sous diverses formes et de l'acide chlorhydrique gazeux ou dilué, avec ou sans catalyseur. Cette méthode est employée dans le cas où le proton à substituer est peu mobile. (19) (20).

Pour une attaque plus douce, on remplace ces réactifs par l'éther chlorométhylique ou l'oxyde de méthyle dichloré. (21).

I - CHLORORMÉTHYLATION DE L'ACIDE GALLIQUE

En général, les phénols réagissent si rapidement lors de la réaction de chlorométhylation qu'ils conduisent presque toujours à des macromolécules. Cependant, puisque le paranitrophénol peut être chlorométhylé à cause de l'effet inhibiteur de NO_2, nous pensions que l'acide gallique pourrait l'être également, toutefois à un degré moindre.

Le chlorométhyl-2 paranitrophénol a été obtenu par Buehler (22) par action du diméthoxy méthane et de l'acide chlorhydrique en présence d'acide sulfurique, à 60°-70° avec un rendement de 70 %. Cette méthode appliquée à l'acide gallique conduit à des produits hautement condensés. En effectuant cette réaction à 20°, nous obtenons encore des résines. Même l'action de l'éther chlorométhylique ne permet pas d'isoler un composé défini, et conduit à des produits de condensation avancée.

Pour éviter ces condensations, nous avons alors tenté de chlorométhyler l'éther triméthylique de l'acide gallique.

(19) BLANC - Bull. Soc. chim. 1923 (4) *33* p. 313.

(20) QUELET - C.R. 1933, *196* p. 1 411.

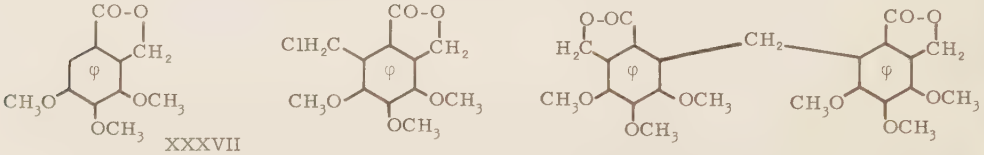
(21) VAVON, BOLLE, CALVIN - Bull. Soc. chim. 1939 (6) p. 1 025.

(22) BUEHLER, KIRCHNER, DIEBEL - Org. Synth. 1940 *20* 59.

II - CHLORORMÉTHYLATION DE L'ACIDE TRIMÉTHYLGALLIQUE

En 1942, King (23) avait appliqué à l'acide triméthylgallique une méthode utilisée par Perkin et Stoyle (24) pour la synthèse de la méconine à partir de l'acide diméthoxy-2-3 benzoïque.

Il faisait réagir le formol à 40 % en présence d'acide chlorhydrique concentré sur le triéther méthylique de l'acide gallique et obtenait, suivant la quantité d'acide chlorhydrique utilisée, le triméthoxy-4-5-6 phtalide XXXVII (Rdt 55 %), le chlorométhyl-7 triméthoxy-4-5-6 phtalide (Rdt 55 %) ou le bis-triméthoxy-4-5-6 phtalidyl méthane.



XXXVII

Le mécanisme probable de la chlorométhylation qui, est admis par la plupart des auteurs, serait le suivant :

C'est le carbocation $\overset{+}{C}H_2OH$ formé par action de l'acide chlorhydrique sur le formol qui réagit sur le carbure aromatique. L'alcool formé est ensuite éthérifié par l'acide chlorhydrique pour donner le dérivé chlorométhylé.

Dans le cas de l'acide triméthylgallique, l'acide alcool qui se forme dans le premier stade se lactonise sous l'action de l'acide chlorhydrique au lieu de donner l'éther chlorhydrique.

Nous avons tenté de réaliser la réaction par action de l'éther chlorométhylique sans solvant et en milieu anhydre. Au bout de trois jours, même à 60°, nous avons récupéré l'éther triméthylique de l'acide gallique dans sa totalité. Nous avons essayé le même procédé mais en présence d'acide acétique sans aucun succès. La réaction n'est possible qu'en milieu acide et ce même milieu provoque la lactonisation du produit attendu.

III - CHLORORMÉTHYLATION DE L'ESTER MÉTHYLIQUE DE L'ACIDE TRIMÉTHYLGALLIQUE

Nous avons pensé masquer la fonction acide sous forme d'ester et éviter la lactonisation du produit chlorométhylé. La méthode de King appliquée à l'ester méthylique de l'acide triméthylgallique nous a conduit comme précédemment au triméthoxy-4-5-6 phtalide. L'acide chlorhydrique a provoqué la coupure de l'ester et nous avons été ramené au problème précédent.

(23) KING - J. chem. Soc. 1942 p. 726.

(24) PERKIN et STOYLE - J. chem. Soc. 1925 p. 127.

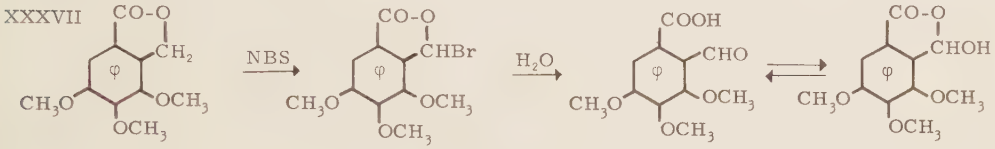
En 1949, Haworth et ses collaborateurs (26) ont prétendu avoir préparé l'ester méthylique de l'acide chlorométhyl-2 triméthylgallique par la méthode de King.

Ils le démentirent en 1954 (27) et montrèrent que le produit qu'ils avaient obtenu n'était autre que le triméthoxy-4-5-6 chlorométhyl-7 phtalide déjà obtenu par King.

IV - ÉTUDE DU PHTALIDE XXXVII

Le triméthoxy-4-5-6 phtalide XXXVII n'ayant pas été beaucoup étudié, il nous a paru intéressant de connaître son comportement au cours de quelques réactions particulières aux phtalides et de comparer ces résultats avec ceux obtenus à partir des lactones des acides mono et dichloréthylolgalliques.

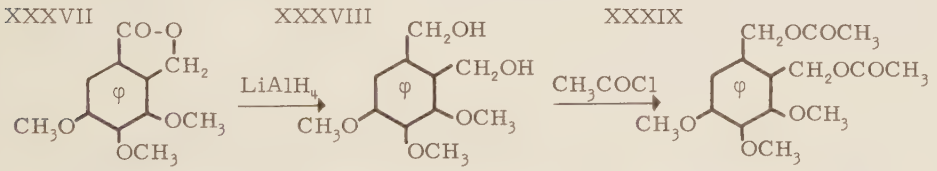
Jusqu'à maintenant, seuls Maekawa et Nanya (28) l'ont utilisé pour préparer l'acide triméthoxy-3-4-5 formyl-2 benzoïque par action du N-bromosuccinimide, suivie d'une hydrolyse du phtalide obtenu, bromé en - 3 -



a) réduction du triméthoxy-4-5-6 phtalide.

Comme pour la lactone de l'acide triméthoxy-3-4-5 (α -hydroxyvinyl)-2 benzoïque XXIII, le triméthoxy-4-5-6 phtalide XXXVII a été réduit par l'hydrure double d'aluminium et de lithium dans l'éther à reflux. Nous avons ainsi obtenu le diméthylol-1-2 triméthoxy-3-4-5 benzène XXXVIII avec un rendement de 55 %. Ce diol, qui cristallise bien, se déshydrate partiellement à la distillation sous pression réduite comme le faisait le (triméthoxy-2'-3'-4' méthylol-6' phényl)-1 éthanol-1 XXVII.

Le dérivé diacétylé XXXIX de ce diol a été préparé par action du chlorure d'acétyle dans la pyridine.



b) oxydation du diméthylol-1-2 triméthoxy-3-4-5 benzène XXXVIII.

Traité par le tétracétate de plomb en solution benzénique à l'ébullition, le phtalalcool XXXVIII nous a conduit au bis formyl-1-2 triméthoxy-3-4-5 benzène XL avec un rendement de 70 %.

(26) HAWORTH et Coll. - J. chem. Soc. 1949 p. 3271.

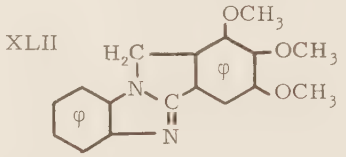
(27) HAWORTH et Coll. - J. chem. Soc. 1954 p. 3617.

(28) MAEKAWA et NANYA - Bull. Soc. chim. Jap. 1959 *32* p. 1311.

La structure de cet orthodialdéhyde a été confirmée par condensation sur le glyoxal en présence de cyanure de potassium suivant la méthode de Weygand (29). On obtient ainsi la dihydroxy-2-3 triméthoxy-5-6-7 naphtoquinone-1-4 XLI. Cette naphtoquinone a réagi sur l'o-phénylène diamine et nous a donné la diphénazine correspondante.

Nous avons également condensé sur le dialdéhyde, l'o-phénylène diamine d'après le procédé décrit par Thiele et Falck (30) et nous avons obtenu l'o-(triméthoxy-2' 3'-4' benzylène)-1-2 benzimidazole XLII.

XLII



c) préparation du bis chlorométhyl-1-2 triméthoxy-3-4-5 benzène XLIII.

Par action du chlorure de thionyle sur le diméthylol-1-2 triméthoxy-3-4-5 benzène XXXVIII à l'ébullition, nous avons obtenu le dérivé bis chlorométhylé XLIII correspondant avec un rendement de 80 %.

Sur ce dérivé bis chlorométhylé XLIII, nous avons fait réagir la diméthylamine et comme dans le cas de la lactone triméthylchloréthylolgallique XXII, nous avons observé la substitution de l'atome de Cl par le groupement aminé, qui fournit le dérivé diaminé XLIV.

d) action de l'ammoniac et de l'hydrazine.

Le triméthoxy-4-5-6 phtalide XXXVII s'est révélé être stable vis-à-vis de l'ammoniac à température ordinaire mais l'hydrazine ouvre le cycle lactonique et fournit l'hydrazide de l'acide triméthoxy-3-4-5 méthylol-2 benzoïque XLVI. Ces résultats sont analogues à ceux obtenus à partir de la lactone de l'acide triméthylchloréthylolgallique XXII.

(29) WEYGAND - Ber. chem. Ges. *80* p. 391.

(30) THIELE et FALCK - Ann. der Chem. *347* p. 125.

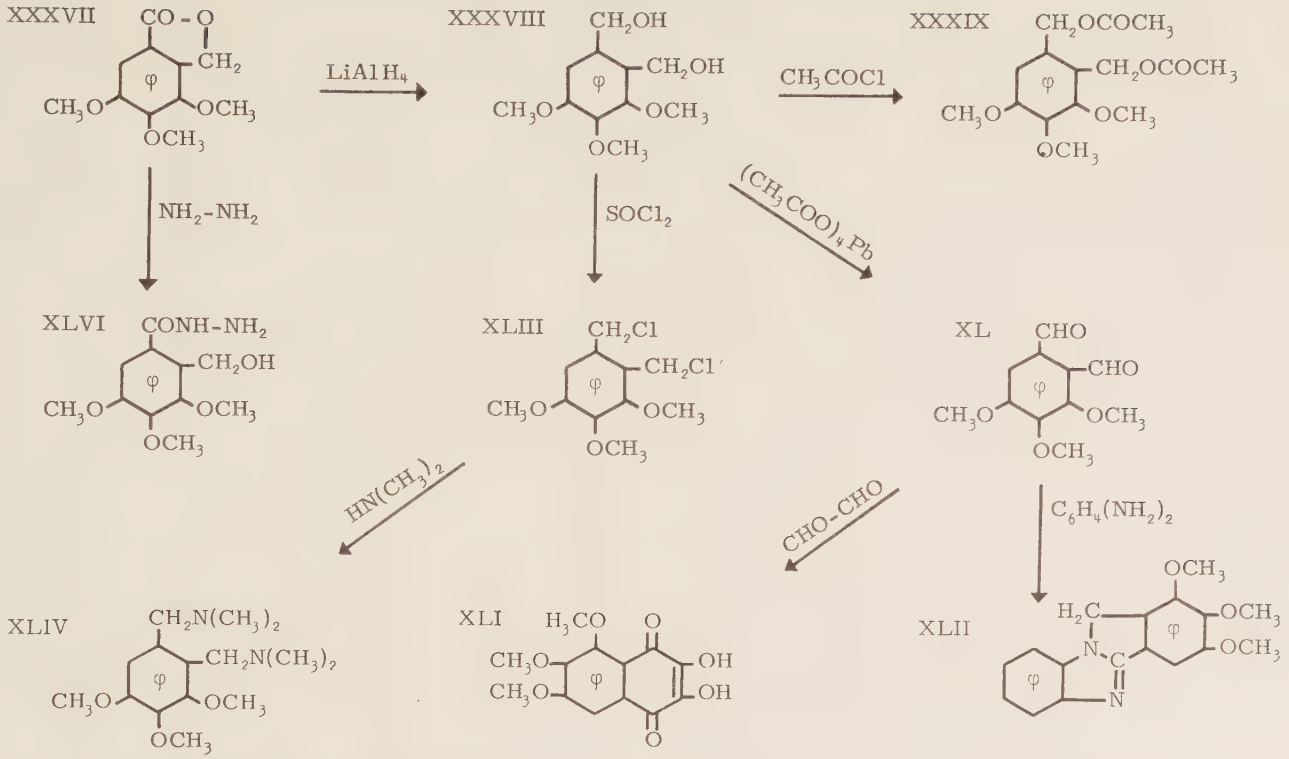


Tableau E - TRANSFORMATIONS EFFECTUÉES A PARTIR DU TRIMÉTHOXY-4-5-6 PHTALIDE.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Le triméthoxy-4-5-6 phtalide a été préparé selon le mode opératoire proposé par King.

I - RÉDUCTION DU TRIMÉTHOXY-4-5-6 PHTALIDE EN BIS MÉTHYLOL-1-2 TRIMÉTHOXY-3-4-5 BENZÉNE XXXVIII

On réduit 5 gr (0,022 mole) de phtalide XXXVII dans un appareil de Soxhlet par 2,9 gr (0,077 mole) d'hydrure double d'aluminium et de lithium dans 400 cc d'éther anhydre à reflux. Au bout de 48 heures, le phtalide est dissous. On refroidit alors énergiquement la suspension éthérée par un mélange glace-sel, et on neutralise soigneusement à l'acide sulfurique dilué à 10 %. L'éther est décanté et la pâte restante est abondamment lavée à l'éther puis filtrée sur célite. Après élimination de l'éther, le bis méthylol-1-2 triméthoxy-3-4-5 benzène XXXVIII obtenu est purifié par chromatographie sur alumine - éluant : benzène - Il cristallise sous forme de belles aiguilles F 71°. Rdt. 55 %.

Analyse : $C_{11}H_{16}O_5$ M = 228.24 Calc. % : C 57,90, H 7,07 – Tr : C 57,14, H 7,38.

Le dérivé diacétylé XXXIX obtenu par action du chlorure d'acétyle en présence de pyridine cristallise sous forme de paillettes après distillation. F 56° (alcool aqueux).

Analyse : $C_{15}H_{20}O_7$ M = 312.31 Calc. % : C 57,69, H 6,46, – Tr : C 58,47, H 6,47.

II - OXYDATION DU TRIMÉTHOXY-3-4-5 BIS MÉTHYLOL-1-2 BENZÉNE XXXVIII EN TRIMÉTHOXY-3-4-5 BIS FORMYL-1-2 BENZÉNE XL

On ajoute 9,4 gr (0,020 mole) de tétracétate de plomb parfaitement sec à une solution de 2,4 gr (0,010 mole) de diol (XXXVIII) dans 100 cc de benzène anhydre. Le mélange est porté à ébullition pendant 4 heures 30. Après refroidissement, on filtre les cristaux d'acétate de plomb formés. On ajoute au filtrat 100 cc de benzène, et on lave abondamment à l'eau. Après élimination du benzène, on recueille les cristaux de dialdéhyde XL qui, après recristallisation, dans l'eau fondent à 131°-132°.

Analyse : $C_{11}H_{12}O_5$ M = 224.21 Calc.% : C 58,93, H 5,40, — Tr : C 58,71, H 5,41.

Bis dinitro-2-4 phénylhydrazone F_d 287°-289°.

Analyse : $C_{23}H_{20}O_{11}N_8$ M = 584.45 Calc.% : N 19,18, — Tr : N 18,27.

III - ACTION DE L'O-PHÉNYLÈNE DIAMINE SUR LE DIALDÉHYDE SUBSTITUÉ XL

On dissout 1,1 gr (0,004 mole) de dialdéhyde dans 100 cc d'eau chaude, et on y ajoute 1,1 gr (0,006 mole) de chlorhydrate d'o-phénylène diamine dans 12 cc d'eau. On porte le tout à ébullition pendant 15 minutes. Après refroidissement de la solution, on extrait au benzène. Après élimination du benzène on obtient des cristaux de benzylène-1-2 benzimidazole XLII qui fondent à 164°-165°.

Analyse : $C_{17}H_{16}O_3N_2$ M = 296.32 Calc.% : C 68,90, H 5,45, N 9,45, Tr : C 69,02, H 5,82, N 9,78.

IV - ACTION DU GLYOXAL SUR LE TRIMÉTHOXY-3-4-5 BISFORMYL-1-2 BENZÉNE XL ET PRÉPARATION DE LA DIHYDROXY-2-3 TRIMÉTHOXY-5-6-7 NAPHTOQUINONE-1-4 XLI

On dissout 1,25 gr (0,005 mole) de dialdéhyde XL dans 10 cc de dioxanne. On y ajoute une solution récemment préparée de 2 gr (0,0075 mole) de combinaison bisulfitique du glyoxal, 0,35 gr (0,005 mole) de cyanure de potassium et 35 cm^3 de carbonate de sodium 2N. On agite le tout à l'air pendant 5 minutes puis on acidifie le mélange et on épuise à l'éther. De la solution éthérée, la naphtoquinone hydroxylée est extraite par une solution de bicarbonate qui devient violette. Après neutralisation, on extrait à l'éther. Après élimination du solvant, on récupère de belles paillettes rouges qui sont recristallisées dans le benzène F 162°-164°.

Analyse : $C_{13}H_{12}O_7$ M = 280.23 Calc.% : C 55,71, H 4,32, — Tr : C 55,36, H 4,16.

Par action de l'o-phényléne diamine sur la naphtoquinone en solution acétique, on obtient une diphénazine jaune. Recristallisée dans un mélange benzène-éther de pétrole, elle fond à 240°-241°.

Analyse : $C_{25}H_{20}O_3N_4$ M = 424.44 Calc.% : N 13,20, — Tr : N 13,87.

V - PRÉPARATION DU TRIMÉTHOXY-3-4-5 DICHLORMÉTHYL-1-2 BENZÈNE XLIII

On porte à ébullition pendant 2 heures 30 une solution de 2 gr (0,008 mole) de triméthoxy-3-4-5 diméthylol-1-2 benzène XXXVIII dans 50 cc de chlorure de thionyle. L'élimination du $SOCl_2$ en excès laisse des cristaux de dérivé dichloré. Purifiés par chromatographie sur alumine (éluant : éther), ils fondent à 51° - Rdt 80 %.

Analyse : $C_{11}H_{14}O_3Cl_2$ M = 265.13 Calc.% : C 49,83, H 5,33, Cl 26,75, Tr : C 49,68, H 5,60, Cl 26,92.

VI - ACTION DE LA DIMÉTHYLAMINE SUR LE TRIMÉTHOXY-3-4-5 DICHLOROMÉTHYL-1-2 BENZÉNE XLIII

Le mode opératoire utilisé a été exactement le même que celui employé lors de la réaction de la diméthylamine sur la lactone triméthylchloroéthylolgallique (XXII).

Eb 0.05 mm = 95°-100°.

Analyse : $C_{15}H_{26}O_3N_2$ M = 282.38 Calc.% : C 63,80, H 9,29, N 9,93, Tr : C 63,45, H 9,39, N 9,82.

VII - PRÉPARATION DE L'HYDRAZIDE DE L'ACIDE TRIMÉTHOXY-3-4-5 HYDROXYMÉTHYL-2 BENZOÏQUE XLVI

On ajoute 25 cc d'hydrate d'hydrazine à une solution de 2 gr de triméthoxy-4-5-6 phtalide dans 25 cc d'alcool. On porte à reflux pendant cinq heures. Puis on réduit le volume de la solution par distillation sous pression réduite. De belles aiguilles précipitent alors. Après recristallisation dans l'alcool, l'hydrazide XLVI fond à 135°.

Analyse : $C_{11}H_{16}O_5N_2$ M = 256.28 Calc.% : C 51,56, H 6,30, N 10,93, Tr : C 51,68, H 6,50, N 11,13.

CONCLUSION

Au cours de cette étude nous avons établi que :

1/ En présence d'acide chlorhydrique, le chloracétal et le bromacétal se condensent sur deux molécules d'acide gallique et conduisent aux α-α-diaryl β-halogénoéthanes. Ces dérivés sont délicats à manipuler, d'une part, du fait de leurs fonctions phénoliques, d'autre part, du fait de la mobilité de leur halogène. Leur fonction acide est faible et n'est pas estérifiée par les méthodes usuelles.

2/ En présence d'acide sulfurique, le chloracétal se condense sur une seule molécule d'acide gallique et fournit la lactone de l'acide (α-hydroxy β-chloroéthyl)-2 gallique. Les propriétés dominantes de ce produit sont d'une part la grande mobilité de l'atome de chlore, d'autre part la stabilité de son cycle lactonique vis-à-vis des amines.

3/ Contrairement aux acétals monohalogénés, le dichloracétal conduit, aussi bien en présence d'acide chlorhydrique qu'en présence d'acide sulfurique, à la lactone de l'acide (α-hydroxy β-β-dichloroéthyl)-2 gallique dont le comportement est très voisin de celui de la lactone monochlorée analogue.

4/ En présence d'acide chlorhydrique, le formol réagit sur l'acide triméthylgallique et fournit la lactone de l'acide triméthyl méthylol-2 gallique ou triméthoxy-4-5-6 phtalide. Celui-ci s'est révélé être particulièrement stable vis-à-vis des amines comme la lactone de l'acide triméthylchloréthylol-gallique. Mais il est réduit dans de bonnes conditions en diol. Ce dernier a permis la synthèse d'un certain nombre de produits nouveaux.

DEUXIÉME THÉSE

Propositions données par la Faculté

"CONCEPT D'IONS PONTÉS - MISE EN ÉVIDENCE ; APPLICATION AU CAS DE LA SOLVOLYSE DES DÉRIVÉS DU NORBORNYLE - DIFFÉRENTES CONCEPTIONS".

Vu et approuvé :
Paris, le 25 Février 1965
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
M. ZAMANSKY

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
J. ROCHE

IMPRIMERIE LOUIS-JEAN
Ouvrages scientifiques
TYPO-OFFSET
GAP (Hautes-Alpes)
Dépôt légal n° 116
1965